

ГУ «Институт урологии НАМН Украины»
ГУ Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины

*Посвящается 100-летию со дня основания
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»*

И.И. Горпинченко, В.П. Стусь,
Д.И. Малышкин, Н.Ю. Полион

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ:
ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ,
КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА
И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

МОНОГРАФИЯ

Днепр
ООО «Акцент ПП»
2016

УДК 616.997
ББК 56.966я9
М89

Рекомендовано к изданию в качестве монографии решением
Ученого совета ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
(протокол № 5 от 02.06.2016 г.).

Научные
рецензенты : **Е. А. Литвинец** – д-р мед. наук, профессор
(Ивано-Франковский Национальный
медицинский университет);
Б. М. Ворник – д-р мед. наук, профессор.
(Харьковская медицинская академия
последипломного образования)

**Мужское бесплодие: этиология, патогенез, классификация, диагностика
и методы лечения:** Монография / И. И. Горпинченко, В. П. Стусь,
Д. И. Малышкин, Н. Ю. Полион. – Днепр: ООО «Акцент ПП», 2016. – 344 с.
ISBN 978-966-921-080-7

В монографии раскрыты вопросы репродуктивной физиологии человека, гормональной регуляции сперматогенеза. Изложена информация об этиопатогенезе и механизмах развития мужского бесплодия. Раскрыты вопросы диагностики мужского бесплодия, а также все виды бесплодия (эндокринное, секреторное, обструктивное, иммунологическое, гормональное, тестикулярная недостаточность, генетические нарушения, варикоцеле, крипторхизм, идиопатическое бесплодие, бесплодие при заболеваниях, передающихся половым путем). Освещены вопросы вклада мужчин в контрацепцию. Изложены общие принципы лечения бесплодия у мужчин, лечения мужского фактора бесплодия супружеской пары, а также направления профилактики мужского бесплодия.

Монография предназначена для андрологов, урологов, эндокринологов, сексопатологов, врачей общей практики и врачей других специальностей, а также будет полезной для клинических ординаторов, врачей-интернов и студентов медицинских вузов.

У монографії розкриті питання репродуктивної фізіології людини, гормональної регуляції сперматогенезу. Викладено інформацію про етіопатогенез та механізми розвитку чоловічої безплідності. Розкриті питання діагностування чоловічої безплідності, а також всі види безплідності (ендокринна, секреторна, обструктивна, іммунологічна, гормональна, тестикулярна недостатність, генетичні порушення, варикоцеле, крипторхізм, ідіопатична безплідність, безплідність при захворюваннях, що передаються статевим шляхом). Висвітлено питання внеску чоловіків у контрацепцію. Викладено загальні принципи лікування безплідності у чоловіків, лікування чоловічого фактора безплідності подружньої пари, а також напрямки профілактики чоловічої безплідності.

Монографія розрахована на андрологів, урологів, ендокринологів, сексопатологів, лікарів загальної практики та лікарів інших спеціальностей, а також буде корисною для клінічних ординаторів, лікарів-інтернів та студентів медичних вищих навчальних закладів.

**УДК 616.997
ББК 56.966я9**

ISBN 978-966-921-080-7

©Горпинченко И. И., 2016
© Стусь В. П., 2016
© Малышкин Д. И., 2016
© Полион Н. Ю., 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения	7
Введение	10
1. Репродуктивная физиология мужчины	13
2. Гормональная регуляция сперматогенеза	19
3. Транспорт, созревание и хранение сперматозоидов	23
4. Современные тенденции изменения активности сперматогенеза	25
5. Гематотестикулярный барьер	30
6. Современные представления об этиопатогенезе мужского бесплодия	33
7. Основные предпосылки мужского бесплодия	36
8. Возможные механизмы снижения активности сперматогенеза	39
9. Патогенез мужского бесплодия	54
10. Классификация мужского бесплодия	55
11. Этапы обследования мужчины на фертильность и оценка его репродуктивного здоровья	60
12. Диагностика мужского бесплодия	62
12.1. Первичный опрос	63
12.2. Общее медицинское обследование	66
12.3. Урогенитальное обследование	67
12.4. Лабораторно-диагностическое обследование	68
13. Эндокринное бесплодие	94
14. Секреторное бесплодие	97
15. Иммунологические и аллергические аспекты бесплодия у мужчин	98
16. Патология гипофиза	104
17. Тестикулярная недостаточность	107
18. Генетические нарушения при бесплодии	111
18.1. Хромосомные aberrации	111
18.2. Хромосомные aberrации сперматозоидов	112
18.3. Нарушения в половых хромосомах (синдром Клайнфельтера и его варианты: 47,XXY; 46,XY/47,XXY мозаицизм)	113
18.4. Нарушения в аутосомных хромосомах	114
18.5. Транслокации	114
18.6. Генетические дефекты	115
18.7. Синдром Каллмана	115

18.8.	Легкая форма синдрома нечувствительности к андрогенам (ЛСНА)	116
18.9.	Другие аберрации X-хромосомы	116
19.	Y-хромосома и мужское бесплодие	117
19.1.	Клинические проявления микроделеций Y-хромосомы	118
19.2.	Выявление микроделеций в Y-хромосоме	120
19.3.	Аутосомные мутации и тяжелые фенотипические изменения (включая бесплодие)	121
19.4.	Мутации при муковисцидозе и мужское бесплодие	123
19.5.	Одно- или двустороннее отсутствие или патология семявыносящего протока и аномалии почек	124
19.6.	Неизвестные генетические нарушения	125
19.7.	Фрагментация ДНК сперматозоидов	126
19.8.	Генетическое консультирование и ИКСИ	126
20.	Обструктивная азооспермия	131
20.1.	Классификация	133
20.2.	Лечение	139
20.3.	Прогноз	141
21.	Варикоцеле	143
21.1.	Классификация	147
21.2.	Обследование	147
21.3.	Нарушение сперматогенеза при варикоцеле	150
21.4.	Лечение	155
22.	Гипогонадизм	159
22.1.	Бесплодие при гипогонадизме	161
22.2.	Первичный и вторичный гипогонадизм	162
22.3.	Гипогонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и лечение	164
22.4.	Гипергонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и лечение	166
23.	Крипторхизм	168
24.	Идиопатическое мужское бесплодие	178
25.	Вклад мужчин в контрацепцию	187
26.	Инфекции добавочных мужских половых желез	193
26.1.	Уретрит	193
26.2.	Простатит	195
26.3.	Орхит и эпидидимоорхит	212
26.4.	Эпидидимит	214

27. Бесплодие при трихомониазе	218
28. Бесплодие при хламидиозе	221
29. Бесплодие при уреплазмозе и микоплазмозе	230
30. Бесплодие при урогенитальном герпесе	232
31. Бесплодие при кандидозе	233
32. Экскреторно-токсическое бесплодие	234
32.1. Клинические признаки андрогенной недостаточности	236
32.2. Лечение экскреторно-токсического бесплодия	239
33. Герминогенные опухоли и микрокальцинаты яичек	244
34. Тестикулярный микролитиаз	246
35. Нарушения эякуляции	248
36. Криоконсервация сперматозоидов (эякулята)	255
37. Общие принципы лечения бесплодия у мужчин	261
37.1. Коррекция гормонального статуса	262
37.2. Лечение препаратами, стимулирующими ФСГ, ЛГ и тестостерон	263
37.3. Лечение гормонами коры надпочечников	264
37.4. Эндокринные препараты	265
37.5. Препараты гонадотропных гормонов	265
37.6. Препараты половых гормонов	266
37.7. Гормоны передней доли гипофиза	266
37.8. Препараты, влияющие на синтез гормонов коры надпочечников	266
37.9. Препараты, влияющие на уровень содержания тиреоидных гормонов	266
37.10. Глюкокортикоиды	266
37.11. Иммунные препараты в лечении бесплодия	267
37.12. L-аргинин	267
37.13. L-карнитин	268
37.14. L-карнозин	268
37.15. Коэнзим Q ₁₀	269
37.16. Глицирризиновая кислота	269
37.17. Цинк	270
37.18. Витамин Е	271
37.19. Витамин А	271
37.20. Селен	272
37.21. Физиотерапевтические методы	273
37.22. Нетрадиционные методы лечения	273

38. Лечение мужского фактора бесплодия	
супружеской пары	275
38.1. Лечение секреторного бесплодия	276
38.2. Секреторное бесплодие на почве первичного гипогонадизма	278
38.3. Секреторное бесплодие на почве вторичного гипогонадизма	280
38.4. Лечение экскреторно-обтурационного бесплодия	281
38.5. Микрохирургия / эпидидимовазостомия	281
38.6. Вазовазостомия	282
38.7. Микрохирургическая аспирация спермы из придатка яичка (МАСПЯ)	282
38.8. Трансуретральное рассечение семявыносящих протоков или срединной простатической кисты	282
38.9. Лечение комбинированного бесплодия	283
38.10. Лечение иммунологического бесплодия	283
38.11. Лечение других форм бесплодия	283
38.12. Вспомогательные репродуктивные биотехнологические методики в лечении бесплодного брака	285
39. Профилактика мужского бесплодия	286
Литература	291

СОКРАЩЕНИЯ

АсАт	– антиспермальные антитела
АФК	– активные формы кислорода
ВДОСП	– врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ГнРГ	– рилизинг-фактор гонадотропного гормона
ГОЯ	– герминогенная опухоль яичка
ГСПГ	– глобулин, связывающий половые гормоны
ГТБ	– гематотестикулярный барьер
ГГГС	– гипоталамо-гипофизарно-гонадная система
ГНС	– гипофизарно-надпочечниковая система
ГнРГ	– гонадотропин-рилизинг гормон
ЗППП	– заболевания, передающиеся половым путем
ЕАУ	– Европейская ассоциация урологов
ИГГ	– идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм
ИКСИ	– интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИЛ	– интерлейкин
ИМП	– инфекции мочевых путей
ИППП	– инфекции, передающиеся половым путем
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛСНА	– легкая форма синдрома нечувствительности к андрогенам
МБ	– мужское бесплодие
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НОА	– необструктивная азооспермия

НМКА	– нейрональные молекулы клеточной адгезии
ОА	– обструктивная азооспермия
ОАТ	– олигоастенотератозооспермия
ОБП	– острый бактериальный простатит
ПРЛ	– пролактин
ПСНА	– полная форма синдрома нечувствительности к андрогенам
ПГД	– предимплантационная генетическая диагностика
РА	– рецептор андрогенов
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
СИОЗС	– селективный ингибитор обратного захвата серотонина
СНА	– синдром нечувствительности к андрогенам
СПМП	– синдром персистенции мюллеровых протоков
СССГ	– сексстероидсвязывающий глобулин
СТД	– синдром тестикулярной дисгенезии
СХТБ	– синдром хронической тазовой боли
ТМ	– тестикулярный микролитиаз
ТТГ	– тиреотропный гормон
ТРУЗИ	– трансректальное ультразвуковое исследование
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХБП	– хронический бактериальный простатит
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦНС	– центральная нервная система
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
ЭТБ	– экскреторно-токсическое бесплодие
CFTR	– трансмембранный регулятор муковисцидоза
CIS	– неинвазивный рак (carcinoma in situ)
EAA	– Европейская ассоциация андрологов
EPS	– секрет простаты после массажа
FISH	– флюоресцентная (многоцветная) in situ гибридизация
GREAT	– рецептор, связанный с G-белком (влияющий на опущение яичек)
MAGI	– инфекция добавочных мужских половых желез
MESA	– микрохирургическое выделение сперматозоидов из придатка яичка
NBP	– абактериальный простатит
NIDDK	– Национальный институт диабета и болезней пищеварительной системы и почек (США)
NIH	– Национальный институт здоровья (США)

TESA	– аспирация сперматозоидов из яичка
TESE	– выделение сперматозоидов из ткани яичка
TEFNA	– тонкоигольная биопсия яичек
TRUS	– трансуретральный ультразвук
TURED	– трансуретральная резекция семявыбрасывающих протоков

ВВЕДЕНИЕ

Демографическая ситуация в Украине в последние годы крайне негативна: смертность населения преобладает над рождаемостью, население Украины сокращается по данным официальной статистики на 25 000 человек в месяц, а в настоящее время население Украины составляет менее 43 миллионов. В этих условиях профилактика и лечение нарушений репродуктивного здоровья приобретает особенную социальную ценность.

Сведения о распространенности бесплодия в мире достаточно противоречивы. Их показатели в разных регионах сильно отличаются (R.M. Kamel, 2010; W.B. Schill, F.H. Comhaire, T.V. Hargreave, 2011). По данным ВОЗ, реже бесплодие встречается в странах Среднего Востока, а чаще всего – в Центральной Африке (Г.Т. Сухих, 2009; E. Nieschlag, H.M. Behre, 2005). В экономически развитых странах в отличие от развивающихся, бесплодие распространено меньше (R.M. Kamel, 2010). Доля пар, которые обращаются за медицинской помощью по поводу бесплодия, составляет около 4–20% (E. Nieschlag, H.M. Behre, 2005; А.С. Акопян, 2008; A.N. Terava et al., 2008; Ю. Аляев и соавт., 2008; О.Л. Тиктинский и соавт., 2010; F. Fahami et al., 2010; G.L. Harton, H.G. Tempest, 2011; W.B. Schill, F.H. Comhaire, T.V. Hargreave, 2011).

По последним данным Европейского общества репродуктологии и эмбриологии человека (ESHRE), в Украине бесплодием страдает около 1 млн. супружеских пар, то есть 15–17% (Н.А. Данкович, 2010). Этот показатель в действительности может быть еще выше, поскольку по результатам социологических опросов коли-

чество существующих случаев бесплодия значительно превышает число обращений за медицинской помощью по этому поводу (Н.О. Рингач, 2010).

До 15% всех пар репродуктивного возраста не в состоянии достичь беременности естественным путем после одного года регулярной половой жизни без предохранения. В абсолютных цифрах это 80 млн. человек в мире. По статистике у 80–85% супружеских пар зачатие происходит в течение 12 месяцев половой жизни без контрацепции, а ситуации, когда беременность за этот период времени не наступила, расцениваются, как возможное бесплодие, и пациентам рекомендуется обследование. Данные, полученные за последние 20 лет, показывают, что приблизительно в 30% случаев возникновения проблем с зачатием играет роль только мужской фактор и примерно в 20% нарушения обнаруживаются как у мужа, так и у жены. Таким образом, мужской фактор, хотя бы частично, играет роль в 50% случаев бесплодия. Трудности с зачатием возникают у каждого двадцатого мужчины или в каждой четвертой паре в развитых странах (Sharlip I.D. et al., 2002; Tremellen K., 2008). В Украине 20% браков бесплодны. В 40% случаев бездетный брак обусловлен мужским бесплодием.

Бесплодный брак является сложной медицинской проблемой. Под бесплодием понимается отсутствие в течение 1 года и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства (WHO, 2000). Синоним термина «бесплодие» – «инфертильность»; термин «стерильность» как синоним понятия «бесплодие» в последние годы использовать не рекомендуется (Г.Т. Сухих, 2009).

Вместе с тем новейшие диагностические методы, ставшие доступными для специализированных центров (гормональные, генетические, иммунологические, микробиологические), появление новых высокоочищенных гормональных препаратов, внедрение микрохирургической техники и новых репродуктивных биотехнологий способствуют более успешному решению проблем супружеского бесплодия.

Решение проблемы мужского бесплодия (МБ) является одним из нереализованных резервов повышения рождаемости, что имеет большое социально-экономическое значение для Украины с ее крайне неблагоприятными демографическими показателями. Как известно, в Украине вопросы здоровья будущих поколений традиционно рассматриваются в аспекте охраны здоровья матери и ребенка. Репродуктивное здоровье мужчины часто остается

Успешное развитие репродуктивной эндокринологии позволяет более эффективно корректировать патологические нарушения генеративной функции мужчины и женщины. При этом существенно важно совместное обследование мужчины и женщины, поскольку достаточно часто имеет место нарушение репродуктивной функции у обоих супругов.

В процессе лечения бесплодия супружеской пары необходимо учитывать особенности психо-эмоционального состояния супругов, помогая адаптироваться к факту бесплодия, к необходимости обследоваться и лечиться параллельно. Это снижает эмоциональную нагрузку на женщину, которую традиционно считают основной виновницей бесплодия, что нередко приводит к социальному и психологическому дисбалансу в семье.

Профилактические мероприятия на всех этапах развития мужского и женского организма являются главным залогом предотвращения бесплодных браков. Поэтапная санитарно-просветительская работа и своевременное лечение заболеваний половой сферы мужчины и женщины являются основой предупреждения супружеского бесплодия. При этом основная организационная роль по оказанию медицинской помощи бесплодной супружеской паре принадлежит медицинским структурам специализированного профиля, начиная с местных лечебных профилактических учреждений.

1. РЕПРОДУКТИВНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ МУЖЧИНЫ

Гипоталамус – главный интегративный центр функциональной репродуктивной системы у мужчин. Получая информацию от центральной нервной системы и яичек, гипоталамус регулирует образование и секрецию гонадотропин-рилизинг гормона. Нейротрансмиттеры и нейропептиды оказывают как ингибирующее, так и стимулирующее влияние на гипоталамус. Гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ) секретируется гипоталамусом в пульсирующем режиме, что является необходимым звеном стимуляции синтеза и секреции обоих гонадотропинов гипофиза (ЛГ и ФСГ). Интересно и парадоксально, что назначение ГнРГ не в импульсном, а в постоянном режиме приводит после начальной стимуляции выброса гонадотропинов гипофиза к угнетению выделения ЛГ и ФСГ. И лютеинизирующий (ЛГ), и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормон образуются в передней доле гипофиза и секретируются в импульсном режиме в ответ на пульсирующую продукцию ГнРГ. В яичках ЛГ и ФСГ связываются со специфическими рецепторами на клетках Лейдига и Сертоли. Тестостерон, основной продукт внутренней секреции яичка, является главным ингибитором секреции лютеинизирующего гормона гипофиза у мужчин. В периферических тканях тестостерон может превращаться в более мощный андроген дигидротестостерон или в активный эстроген – эстрадиол. Образующиеся андрогены и эстрогены независимо друг от друга регулируют секрецию ЛГ по принципу обратной связи.

Продукция ФСГ регулируется по механизму обратной связи ин-

тогенеза сопровождается уменьшением образования ингибина и как следствие (по механизму отрицательной обратной связи) увеличением секреции ФСГ. Изолированное повышение уровня ФСГ – важный маркер состояния герминогенного эпителия яичек.

Секреция пролактина также имеет сложную взаимосвязь с гонадотропными гормонами гипофиза. У мужчин повышенный уровень пролактина оказывает ингибирующее влияние на секрецию ГнРГ. Помимо подавления секреции ЛГ и продукции тестостерона повышение уровня пролактина может оказывать прямое влияние на состояние центральной нервной системы. У мужчин с гиперпролактинемией, получающих заместительную терапию препаратами тестостерона, либидо и сексуальная функция не восстанавливались до тех пор, пока не происходило снижение уровня пролактина.

Тестостерон секретируется в пульсирующем режиме клетками Лейдига в ответ на пульсирующую секрецию ЛГ. Для тестостерона характерен суточный ритм секреции, с пиком секреции ранним утром и снижением после полудня или вечером. В интактном яичке после экзогенного введения препаратов ЛГ количество рецепторов к ЛГ в яичках уменьшается в результате даун-регуляции. Высокие дозы ГнРГ и его аналогов могут приводить к уменьшению числа ЛГ-рецепторов и таким образом подавлять секрецию ЛГ. На практике эта особенность используется с целью медикаментозной кастрации у мужчин с раком предстательной железы. Эстрогены подавляют активность ряда ферментов, участвующих в синтезе тестостерона, и, таким образом, напрямую влияют на образование тестостерона. Также существует внутри-яичковая ультракороткая обратная связь, посредством которой экзогенный тестостерон будет перекрывать действие ЛГ и подавлять продукцию эндогенного тестостерона. У здоровых мужчин только 2% циркулирующего в крови тестостерона находится в свободном или несвязанном состоянии; 44% тестостерона связано с тестостерон-эстрадиол-связывающим глобулином (сексостероидсвязывающий глобулин, СССГ), а 54% – с альбуминами или другими белками. Эти стероид-связывающие белки модулируют действие андрогенов. СССГ обладает более высоким сродством к тестостерону, чем к эстрадиолу, и изменения в уровне СССГ приводят к изменению гормонального фона. Уровень СССГ увеличивается под влиянием эстрогенов, при лечении тиреоидными гормонами, циррозе печени и может снижаться под влиянием андрогенов, гормона роста, ожирения. Биологическое действие андрогенов проявляется на органах-мишенях, содержащих

специфические белковые рецепторы к андрогенам. Тестостерон из циркулирующей крови поступает в клетки-мишени, где под влиянием фермента 5-альфа-редуктазы превращается в более мощный андроген дигидротестостерон. Основные эффекты андрогенов в тканях-мишенях включают:

- регуляцию секреции гонадотропинов гипоталамо-гипофизарной системой;
- инициацию и поддержание сперматогенеза;
- дифференцировку внутренних и наружных половых органов в периоде внутриутробного развития;
- содействие половому созреванию в периоде полового созревания.

На базальных мембранах извитых канальцев располагаются первичные сперматогонии А. В результате митотического деления из сперматогоний А образуются промежуточные (или бледные) сперматогонии, далее появляются крупные сперматогонии Б, из которых образуются сперматокиты первого порядка, которые проходят мейотическое деление.

Из каждого сперматокита образуются две сперматиды, которые проходят три стадии развития – молодой, промежуточной и зрелой сперматид, превращающиеся в сперматозоон; созревающие сперматозооны погружаются головкой в sustentocytes (клетки Сертоли).

У человека деление сперматогонии А протекает за 72–74 дня. Клеточное деление в извитых семенных канальцах различных долек проходит поочередно – в одних долях деление заканчивается, а в других только начинается.

Семенные канальцы содержат клетки герминогенного эпителия на разных стадиях созревания, а также поддерживающие их клетки Сертоли. Семенные канальцы составляют до 85–90% объема яичек. Клетки Сертоли представляют собой постоянную популяцию неделящихся клеток микроокружения. Они расположены на базальной мембране семенных канальцев и соединены между собой плотными соединениями (tight junctions). Эти плотные соединения вместе с тесно взаимосвязанными между собой мышечными клетками перитубулярного пространства формируют гематотестикулярный барьер (ГТБ). Функциональное значение ГТБ заключается в создании уникального микроокружения, необходимого для обеспечения сперматогенеза, и поддержания иммунологической привилегированности яичка. Такая изоляция очень важна, так как образование сперматозоидов происходит с периода полового созревания, что намного позже становления функ-

ции самораспознавания иммунной системы. Если бы образование сперматозоидов не было иммунологически защищено, то дифференцирующиеся клетки распознавались бы иммунной системой, как чужеродные, и уничтожались. Клетки Сертоли участвуют, как в обеспечении питания развивающихся клеток сперматогенеза, так и в фагоцитозе погибших клеток. Сперматогонии и молодые сперматоциты расположены в семенных канальцах ближе к базальной мембране и по мере созревания перемещаются в более верхние слои, вглубь просвета канальцев.

Герминогенные, или сперматогенные, клетки располагаются в семенных канальцах строго определенным образом. Сперматогонии лежат непосредственно над базальной мембраной, а в направлении просвета канальцев последовательно располагаются первичные сперматоциты, вторичные сперматоциты и сперматиды. Выделяют 13 различных типов клеток герминогенного эпителия, представляющие разные стадии созревания сперматозоидов.

Сперматогенез включает клеточные деления от сперматогонии до сперматиды, а спермиогенез – от сперматиды до зрелого сперматозоона.

По данным В.Г. Елисеева (1963) в сперматогенезе различают 4 периода:

- 1-й – размножения, характеризуется митотическим делением сперматогоний;
- 2-й – роста, характеризуется увеличением размеров сперматоцитов первого порядка;
- 3-й – созревания, сперматоциты первого порядка, содержащие тетраплоидное количество ДНК, превращаются в сперматоциты второго порядка с диплоидным количеством ДНК; путем последующего мейотического деления появляются сперматиды с гаплоидным количеством хромосом;
- 4-й – дифференцировки, характеризуется превращением сперматиды в сперматозоон.

Сперматогенез – сложный процесс, при котором примитивные половые клетки, или сперматогонии, делятся, воспроизводя похожие на себя стволовые клетки, либо дают начало дочерним клеткам, в дальнейшем дифференцирующимся в сперматоциты. Дальнейшее деление сперматоцитов дает начало линиям клеток, в конечном итоге дифференцирующимся в сперматиды и далее – в сперматозоиды. Дифференцировка включает в себя конденсацию ядра, формирование акросомы, утрату большей части цитоплаз-

мы, формирование хвоста и перемещение митохондрий в среднюю часть сперматозоида, которая становится «машинным отделением» клетки, обеспечивающим работу хвостика. Группа клеток герминогенного эпителия, одновременно вступающая в процессы сперматогенеза, называется генерацией. Клетки одной генерации находятся на одной и той же стадии развития. Выделяют шесть стадий развития герминогенного эпителия. Развитие сперматозоида от первой стадии до шестой составляет один цикл. У человека продолжительность каждого цикла приблизительно 16 дней, а путь превращения от раннего сперматогония до зрелого сперматозоида занимает 4,6 цикла. Таким образом, продолжительность сперматогенеза у людей составляет около 74 дней.

Сперматозоид представляет собой вытянутую клетку длиной 50–60 мкм. В нем выделяют 4 части: головка, промежуточная часть, хвост и концевой отдел хвоста. Головка сперматозоона длиной 4,6 мкм содержит окруженное тонким слоем плазмы ядро.

Верхняя часть сперматозоида – остаток протоплазмы сперматиды. Акросома окружена тонкой пленкой, которая связана с мембраной ядра. В дистальной части ядра расположены проксимальные центриоли (центросомы). В промежуточной части имеется короткий отрезок шейки (длина 1 мкм), у основания которой расположены дистальные центриоли и промежуточная часть, или тело (длина 5–6 мкм). Посередине тела проходит осевая нить, окруженная несколькими спермальными фибриллами с 8–10 витками, являющимися видоизмененными митохондриями, покрытыми плазматической оболочкой. Далее идет хвостовая часть (длина 25–40 мкм). Она состоит из осевой нити. В ней отсутствуют спиральные нити. Хвост сперматозоона заканчивается короткой (10 мкм) тонкой нитью.

Двигательная функция сперматозоида может быть активной (прямолинейное поступательное движение), умеренной (поступательное, но не очень активное движение), недостаточной (маневрное, маятникообразное движение) (С.А. Каган, 1969).

Снижение оплодотворяющей способности эякулятов объемом более 5 мл происходит не только из-за уменьшения концентрации сперматозоонов, но и за счет нарушения биохимического гомеостаза спермоплазмы: снижения скорости, уменьшения количества активно-подвижных сперматозоонов, увеличения относительного числа неподвижных и мертвых форм, что сопровождается снижением уровня простатической кислой фосфатазы и уменьшением содержания α_2 -микроглобулина фертильности, выделяемого с секретом семенных пузырьков (П.Г. Морозов,

1990; А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997; А.А. Николаев, 1997).

Сперматогенез является одним из наиболее динамичных процессов в организме человека, связанных с клеточной регенерацией и дифференцировкой. Он протекает под контролем специфических генов развивающихся гамет и регулируется совокупностью гормонов, цитокинов и факторов роста (E.P. Smith, M. Conti, 1996; H.J. Cooke, T. Hargreave, D.J. Elliott, 1998; D.M. de Kretser et al., 1998; N.B. Hecht, 1998; R.I. McLachlan et al., 1998; M. Okabe, M. Ikawa, J. Ashkenas, 1998). В сутки у взрослого мужчины в яичке образуется около 100–200 млн. спермиев, что соответствует продукции примерно 70–150 тыс. клеток в минуту или 15 000 спермиев с каждым биением сердца (E.S.E. Hafez, 1976; G. Schaison et al., 1984; V. Insler, B. Lunenfeld, 1993; P. Barriere et al., 1996). Вместе с тем в эякулят поступает значительно меньшее количество спермиев, чем то, что начально образуется в семенных канальцах яичка, вследствие их частичной гибели в самом яичке (J. Blanco-Rodriguez, 1998; A.P. Hikim et al., 1998; V. Pentikainen, K. Erkkila, L. Dunkel, 1999) и в семявыносящих путях. В последних, в особенности в придатке яичка, происходит созревание и накопление этих клеток (V. Insler, B. Lunenfeld, 1993; T.T. Turner, 1995; B.T. Hinton et al., 1995; G. Aumuller et al., 1997).

2. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

Между двумя отдельными частями яичка – семенными канальцами и окружающей их межуточной тканью – существует тесная структурная и функциональная связь. Лютеинизирующий гормон гипофиза влияет на сперматогенез, косвенным образом стимулируя продукцию тестостерона. Клетки-мишени ФСГ – клетки Сертоли. Таким образом, тестостерон и ФСГ – гормоны, напрямую влияющие на эпителий семенных канальцев. Андроген-связывающий белок, образующийся клетками Сертоли и участвующий во внутриклеточном транспорте тестостерона, может играть роль резервуара тестостерона внутри семенных канальцев в дополнение к тестостерону, поступающему из яичек в канальцы эпидидимиса. Близкое взаимное расположение клеток Лейдига и семенных канальцев, а также образование клетками Сертоли андроген-связывающего глобулина, поддерживает высокую концентрацию тестостерона в микросреде дифференцирующихся клеток сперматогенеза. Гормональные изменения, необходимые для запуска сперматогенеза, происходят независимо от процесса поддержания сперматогенеза. Для поддержания сперматогенеза, например, при выключении гипофиза, необходим только тестостерон. Однако, если функция герминогенного эпителия выключилась в результате отсутствия тестостерона, то для повторного запуска сперматогенеза требуются как ФСГ, так и тестостерон.

Гонадотропные гормоны стимулируют секрецию половых гормонов и функцию предстательной железы. Само по себе действие гонадотропных гормонов на предстательную железу неэффектив-

но, однако оно потенцируется при повышении уровня пролактина. Связывание пролактина в предстательной железе увеличивается после введения тестостерона пропионата. Нарастание функциональной активности происходит после активизации 5- α -редуктазы, которая является ключевым ферментом в процессе превращения тестостерона в дегидротестостерон. «Мишенью» для тестостерона служат половые клетки ранних стадий развития (Н. Fuse и соавт., 1996; В.О. Бондаренко и соавт., 2000).

У многих бесплодных мужчин повышен сывороточный уровень пролактина и эстрадиола, выявляется отрицательная корреляция между пролактином и ЛГ, а также концентрацией пролактина и объемом эякулята. Гипопрولاكتинемия при олигозооспермии корректируется экзогенным пролактином (С.С. Ufearo, О.Е. Orisakwe, 1995; Р. Ovesen и соавт., 1996).

ФСГ воздействует, в основном, на выработку клетками Сертоли, содержащими рецепторы для тестостерона, ингибина и андрогенсвязывающих протеинов (И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинецкая, 1977; И.Ф. Юнда, 1989; Р. Ovesen и соавт., 1996; А.М. Mahmoud и соавт., 1996). Гипоталамо-гипофизарный комплекс стимулирует повышенную продукцию андрогенсвязывающего белка, увеличивая содержание тестостерона и дегидротестостерона в цитоплазме клеток Сертоли (А.И. Гладкова, П.Г. Морозов, 1991; Н. Terada и соавт., 1995; А.И. Гладкова, 1998). В результате отмечается отрицательная корреляция содержания ФСГ и концентрации сперматозоонов. При этом повышается уровень содержания в сыворотке крови прогестерона (Y. Zalel и соавт., 1996; Л.П. Имшинецкая, 1998).

Отмечена важность физиологического взаимодействия ФСГ, ЛГ, пролактина, тестостерона и дегидроэпиандростерона (F. Azizi и соавт. 1995). Высокое содержание ФСГ коррелирует с высокой концентрацией ($p < 0,0001$) и подвижностью ($p < 0,0001$) сперматозоонов (F. Iacono и соавт. 1996). Нарушения сперматогенеза являются следствием гонадотропной недостаточности в 25,2% (В.В. Потин, Т.И. Устинкина, 1989).

Пролактин – это единственный гипофизарный гормон, который вызывает созревание придаточных половых желез (K. Venkatarami Reddy и соавт., 1992). Но гиперпролактинемия непосредственно является причиной уменьшения объема эякулята (С.А. Horica и соавт., 1981; А.И. Гладкова и соавт., 1989). Нарушения со стороны копулятивной системы (снижение либидо и эректильная дисфункция) являются одними из первых клинических

патологического процесса развиваются клиника вторичного гипогонадизма, бесплодие, гинекомастия, которая в 20–25% случаев сопровождается лактореей. Роль пролактина в регуляции плодовитости очевидна, хотя механизм взаимосвязей с другими гормональными регуляторами герменативной функции еще изучен недостаточно.

Предложены математические алгоритмы для высокоточного анализа биоритмов, с интервалом 10 минут, трех гормонов: ФСГ, ЛГ и тестостерона (Е. Chavarria и соавт., 1995), однако сложно и мало изучено взаимоотношение между органами-мишенями и органами метаболизма тестостерона (И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинцев-кая 1977; И.Ф. Юнда, 1989).

Сперматогенная и андрогенная функции яичек поддерживаются регулирующими системами:

- длинными – между лютеинизирующим гормоном и тестостероном;
- короткими – между интерстицием и ингибином семенных канальцев;
- ультракороткими – между эндокриноцитами и макрофагами (C.W. Bardin, 1989).

Снижение секреции тестостерона коррелирует со снижением продукции сперматозоидов (D.M. Kretser, 1989).

За дифференцировку половых гормонов до стадии сперматозоидов отвечают интерстициальные эндокриноциты (S.G. Haides, 1989). Взаимодействие эстрадиола и тестостерона может происходить в органах и тканях-мишенях: в предстательной железе, семенных пузырьках, в придатке яичка в связи с конкуренцией за одни и те же рецепторные белки. Изменение соотношения половых стероидов свидетельствует о патологическом состоянии периферического звена репродуктивной системы, однако не найдено достоверных различий между содержанием тестостерона и эстрадиола в группах мужчин с азоо- и олигозооспермией.

Повышенное количество эстрогенов угнетает стероидогенную активность интерстициальной ткани яичек, вызывает регрессию семенных канальцев и семявыносящих путей. В физиологических условиях эстрадиол не влияет на сперматозооны. Но в условиях гиперэстрогемии угнетается функция сперматогенного эпителия в семенных канальцах. При вторичном бесплодии, обусловленном воспалительным процессом, возможно избыточное связывание тестостерона, ввиду связыва-

снижает его биологическую активность (О. Gregoriou и соавт., 1996; А.И. Гладкова, 1998).

Тиреоидные гормоны и тиротропин, содержащиеся в сперме, играют роль обеспечения энергетической насыщенности и подвижности сперматозоонов (Е.В. Лучицкий, 2000).

3. ТРАНСПОРТ, СОЗРЕВАНИЕ И ХРАНЕНИЕ СПЕРМАТОЗОИДОВ

Хотя образование сперматозоидов происходит в яичке, процессы созревания, хранения и транспорта сперматозоидов обеспечиваются придатком яичка (эпидидимисом). Сперматозоиды, находящиеся в семенных канальцах яичка, неподвижны и не способны к оплодотворению. Их созревание завершается вне яичка в протоках придатка. Извитые семенные канальцы яичка заканчиваются сетью яичка, которое в свою очередь формирует выносящие канальцы (*ductuli efferentes*). По этим выносящим канальцам тестикулярная жидкость и сперматозоиды поступают из яичка в головку эпидидимиса. Придаток яичка имеет головку, тело и хвост и состоит из единственного, сильно извитого протока, длина которого составляет около 5–6 м. Хотя продолжительность транспорта по протоку эпидидимиса изменяется в зависимости от возраста и половой активности мужчины, в среднем это время составляет 4 дня. Именно в период созревания в головке и теле эпидидимиса сперматозоиды приобретают все увеличивающуюся подвижность и способность к оплодотворению яйцеклетки.

Помимо созревания сперматозоидов, придаток яичка выполняет роль «хранилища» или резервуара мужских половых клеток. Подсчитано, что внеяичковый резервуар спермы содержит около 440 млн. сперматозоидов, более 50% которых заключено в хвостовой части эпидидимиса. Из хвоста придатка яичка сперматозоиды поступают в семявыносящий проток (*vas deferens*), представляющий собой мышечную трубочку длиной 30–35 см. Содержимое семявыносящего протока, благодаря перистальтическим

канал (ductus ejaculatorius) и далее посредством эмиссии и эякуляции в уретру. Во время эмиссии секрет семенных пузырьков и предстательной железы поступает в задний отдел уретры. Эякуляторные сокращения семявыбрасывающего протока и мышц шейки мочевого пузыря находятся под контролем симпатической нервной системы.

Во время эякуляции мышцы шейки мочевого пузыря сокращаются и наружный сфинктер расслабляется, а сперма продвигается по уретре, благодаря ритмичным сокращениям перинеальных и бульбоуретральных мышц. Установлено, что первая порция эякулята включает небольшой объем жидкости из семявыносящего протока, но содержит большое количество сперматозоидов. Основной объем семенной жидкости образуется в семенных пузырьках и в меньшем количестве – в простате. Семенные пузырьки обеспечивают питательный субстрат спермы – фруктозу, а также простагландины и коагулирующие вещества. Общепризнанная функция семенной плазмы – это создание буфера в кислой среде влагалища. Сгусток, сформированный спермой после эякуляции, разжижается в течение 20–30 минут под влиянием протеолитических ферментов предстательной железы. Секрет предстательной железы также добавляет в семенную жидкость ионы цинка, фосфолипиды, спермин, фосфатазу. Первая порция эякулята характеризуется максимальным содержанием сперматозоидов и секрета предстательной железы, в то время как вторая порция представлена, прежде всего, секретом семенных пузырьков и содержит меньшее количество сперматозоидов.

4. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

Приведенные выше сведения об изменении величин количественных показателей состояния сперматогенной функции человека, принятых за норму, могут свидетельствовать либо о завышении первоначально принятых критериев, либо о действительно происходящем снижении активности сперматогенеза. В связи со второй гипотезой в литературе возникла дискуссия, которая заметно оживилась благодаря недавно опубликованным сообщениям о снижении активности сперматогенеза у мужчин в различных странах, наблюдаемом в последние десятилетия (K. Purvis, E. Christiansen, 1992; E. Carlsen, A. Giwercman, N.E. Skakkabaek, N. Keiding, 1993; S. Farrow, 1994; S. Irvine, 1996; D.M. de Kretser, 1998).

Важнейшие доказательства реально происходящего снижения показателей активности сперматогенеза содержатся в выводах аналитического исследования (E. Carlsen, A. Giwermann, N. Keiding, N.E. Skakkeback, 1992), в котором суммированы данные 61 статьи за период с 1938 по 1990 г., посвященной количественной оценке сперматогенной функции у нормальных мужчин. В анализ были включены показатели эякулята 14 947 здоровых мужчин в возрасте 17–64 лет, обследованных в различных странах мира. При использовании линейного регрессионного анализа было установлено, что концентрация спермиев за последние 50 лет снизилась – с 113 млн/мл в 1940 г. до 66 млн/мл в 1990 г. (в 1,7 раза). За этот же период несколько уменьшился и средний объем эякулята – с 3,4 до 2,75 мл. Эти изменения не могут быть объяснены только различиями подбора доноров, использованных методик и

4. Современные тенденции изменения активности сперматогенеза

географическими особенностями. Последующий анализ результатов, полученных в одном учреждении в течение различного времени, также выявил отчетливую тенденцию к снижению концентраций спермиев (E. Carlsen, A. Giwercman, N.E. Skakkabaek, N. Keiding, 1993; N. Keiding, A. Giwercman, E. Carlsen, N.E. Skakkebaek, 1994).

При рассмотрении современных тенденций изменения сперматогенной функции человека особый интерес представляют результаты исследований, проведенных на больших контингентах обследуемых в различных странах мира в течение последнего десятилетия, в сопоставлении с данными этих же центров за более ранние годы.

Так, исследование, проведенное в Великобритании, показало, что в эякуляте 577 молодых мужчин-доноров спермы за 10–12 лет снизились средняя концентрация и общее содержание спермиев (с 98 до 78 млн/мл и с 310 до 214 млн. соответственно), а также общее число подвижных спермиев (с 169 до 129 млн.). Снижение данных показателей сперматогенеза происходило со скоростью примерно 2% в год (S. Irvine et al., 1996). Сходные результаты получены при обследовании 1351 донора спермы в Париже за 20-летний период: отмечено неуклонное снижение содержания спермиев в эякуляте со скоростью 2,1% в год – с 89 млн. в 1973 г. до 60 млн. в 1992 г. при одновременном уменьшении доли подвижных и морфологически неизмененных спермиев (J. Auger, J.M. Kunstmann, F. Czyglik, P. Jouannet, 1995; R.M. Sharpe, 1995).

Высокодостоверное снижение показателей подвижности и доли морфологически нормальных спермиев за 17 лет при стабильном общем количестве спермиев в эякуляте обнаружено при исследовании стандартными методами кандидатов в доноры спермы в специализированном центре в Бельгии. В 1990 г. субнормальные характеристики спермы отмечены более чем у 40% обследованных, а до 1980 г. – лишь у 5% (F. Comhaire et al., 1995). Проведенный в этой же стране ретроспективный анализ показателей эякулята у 416 здоровых молодых мужчин установил, что за 19 лет (с 1977–1980 по 1990–1995 гг.) произошло снижение концентрации спермиев (на 12,4 млн/мл), относительного содержания морфологически нормальных форм (с 39,2 до 26,6%) и подвижных спермиев (с 52,7 до 31,7%). Доля кандидатов в доноры спермы, отстраненных в связи с ее низкими показателями, за период наблюдения увеличилась с 13 до 54% (K. Van Waelegheem, N. De Clercq, L. Vermeulen, 1996).

4. Современные тенденции изменения активности сперматогенеза

Близкие результаты о снижении сперматогенной функции в последние десятилетия получены также при обследовании мужчин в Греции, Италии и Германии (D.A. Adamopoulos et al., 1996; F. Menchini-Fabris et al., 1996; D. Glockner, K. Gaevert, J. Kleinstein, 1998). В целом эти данные служили основанием для заключения об общем снижении сперматогенной функции у европейских мужчин (F. Comhaire, K. Van Waeleghem, N. De Clercq, F. Schoonjans, 1996).

Более сложная картина отмечена в США (H. Fisch et al., 1996). Исследование спермы 1283 фертильных мужчин в течение 25-летнего периода (1970–1994) в целом по стране не выявило тенденции к снижению концентрации спермиев. Вместе с тем обнаружены выраженные географические различия этого показателя между отдельными штатами (с колебаниями от 131,5 до 72,7 млн/мл). Сходная картина отмечена в Канаде, где исследования, проведенные в 11 репродуктологических центрах (около 49 тыс. наблюдений), выявили общую тенденцию к небольшому, но статистически значимому снижению концентрации спермиев за период с 1984 по 1996 г. Различия между отдельными центрами заключались как в отношении величины показателей (колебания от 48,6 до 104,5 млн/мл), так и выраженности их снижения (в трех центрах – до 52–63% исходных значений) (E.V. Younglai, J.A. Collins, W.G. Foster, 1998).

Характерно, что различия в концентрации спермиев обнаружены между мужчинами, живущими не только в географически далеких, но и сравнительно близко расположенных регионах. Так, в группе скандинавских стран отмечена выраженная вариабельность этого показателя: самые низкие его значения отмечены в Дании, а наиболее высокие – в Финляндии (Т.К. Jensen et al., 1996; M. Vierula et al., 1996). Более того, даже у мужчин, живущих в двух разных районах такой небольшой страны, как Дания, описаны различия в концентрации спермиев и доле морфологически нормальных форм в эякуляте (56,0 и 44,8 млн./мл, 42,5 и 39%) (Т.К. Jensen et al., 1997). Точно так же, в одних окрестностях Лондона (Великобритания) в течение ряда лет наблюдалось снижение общей концентрации спермиев и концентрации подвижных спермиев (со 105 до 76 млн./мл и с 61,7 до 48 млн/мл соответственно), а в других оно отсутствовало (Gill B., Kogan S., 1997).

Вместе с тем некоторые исследования не выявили существенных изменений показателей сперматогенеза у мужчин в ряде стран Европы и в США или дали противоречивые результаты. Так,

4. Современные тенденции изменения активности сперматогенеза

не обнаружило за период с 1977 по 1992 г. достоверных сдвигов в концентрации спермиев (L. Bujan, A. Mansat, F. Pontonnier, R. Mieusset, 1996). Аналогичные результаты получены в различных центрах в США при обследовании потенциальных доноров спермы в штате Висконсин (F.M. Wittmaack, S.S. Shapiro, 1992), клинически здоровых мужчин в Сиэтле (штат Вашингтон) (C.A. Paulsen, N.G. Berman, C. Wang, 1996) и мужчин из бесплодных пар в Калифорнии (B.D. Acacio, T. Gottfried, R. Israel, R.Z. Sokol, 1999).

Исследование спермы бездетных мужчин в специализированной клинике в Швеции выявило отсутствие ухудшения ее параметров в течение 10-летнего периода (с 1985 по 1995 г.) (S. Berling, P. Wolner-Hanssen, 1997). Стабильно высокие показатели сперматогенной функции отмечены в Финляндии, причем, как подчеркивают авторы, они соответствуют уровням, наблюдавшимся в США 45–50 лет назад. За 28 лет (1967–1994) выявлено лишь небольшое уменьшение объема эякулята при сохранении уровня других показателей (M. Vierula et al., 1996). Полученные результаты авторы считают подтверждением наблюдений, ранее выполненных финскими исследователями (J. Suominen, M. Vierula, 1993). С высокой активностью сперматогенеза связывают и более высокую плодовитость финских пар по сравнению с британскими (M. Joffe, 1996).

Между тем, в двух сериях наблюдений, недавно проведенных в Финляндии с использованием гистологического анализа секционного материала, полученного от внезапно скончавшихся мужчин среднего возраста, неожиданно выявлена картина существенных нарушений сперматогенеза (J. Pajarinen et al., 1996; J. Pajarinen et al., 1997), что привлекло пристальное внимание специалистов и вызвало оживленную дискуссию (M. Joffe, 1997). В первой из указанных серий, состоявшей из двух групп мужчин общей численностью 271 человек, нормальный сперматогенез отмечен лишь у 21,2 и 42% (J. Pajarinen et al., 1996). Во второй серии наблюдений (528 мужчин) этот показатель выявлен у 41,7% обследованных, причем отмечено, что он снизился с 56,4% в 1981 г. до 26,9% в 1991 г. За указанный период выявлено также достоверное уменьшение массы яичек, диаметра извитых семенных канальцев, нарастание объема соединительной ткани (фиброз) (J. Pajarinen, P. Laippala, A. Penttila, P.J. Karhunen, 1997).

Рядом авторов высказаны сомнения в корректности выводов о снижении показателей активности сперматогенеза у мужчин в последние десятилетия. Как правило, полученные сдвиги отно-

4. Современные тенденции изменения активности сперматогенеза

сят за счет случайных причин, а также хорошо известной изменчивости показателей сперматогенной функции мужчин (интра- и интериндивидуальной). Отмечается также возможная роль повторных пересмотров критериев оценки нормальных величин (P. Bromwich, J. Cohen, I. Stewart, A. Walker, 1994).

Главными объектами критики служат различия в обследуемых контингентах мужчин (доноры спермы, кандидаты в доноры, представители общей популяции, мужчины с установленной плодовитостью, пациенты репродуктологических клиник, лица различного или только молодого возраста), отсутствие стандартизации в предварительной подготовке пациентов (например, в продолжительности воздержания перед получением проб спермы), приемов получения проб спермы и ее количественного и качественного анализа, а также неодинаковые или не полностью адекватные методы статистического анализа полученных данных (S. Farrow, 1994; A. Lerchl, 1995; A. Lerchl, E. Nieschlag, 1996).

Однако детальный анализ приводимых авторами результатов не оставляет сомнения, что, несмотря на различия полученных данных, их неполную сопоставимость и имеющиеся противоречия, они описывают объективно протекающий общий процесс снижения сперматогенной функции мужчины, который может в неодинаковой степени проявляться в различных контингентах обследуемых, географических зонах и при действии тех или иных факторов внешней среды.

5. ГЕМАТОТЕСТИКУЛЯРНЫЙ БАРЬЕР

Поскольку сперма не образуется в организме до начала периода полового созревания, специфические антигены спермы не распознаются как «свои» иммунной системой. Однако сперматозоиды не атакуются иммунной системой, поскольку защищены от контактов с клетками иммунной системы, циркулирующими в кровеносном русле, несколькими физиологическими механизмами.

Первым механизмом является существование биологического барьера между семенными канальцами и кровеносными сосудами, так называемого гематотестикулярного барьера (ГТБ). Он образован собственной оболочкой семенных канальцев и цитоплазмой клеток Сертоли. ГТБ предохраняет клетки яичка от попадания иммунных клеток в семенные канальцы. Специализированные контакты между расположенными рядом клетками Сертоли создают барьер для транспорта веществ в межклеточное пространство и эффективно изолируют располагающиеся близко к центру просвета семенного канальца половые клетки (сперматогонии, сперматиды и сперматозоиды) от окружающей их среды.

ГТБ выполняет защитную и трофическую функции. Нарушение структуры барьера делают его проницаемым для Т-лимфоцитов и антител, чужеродных и токсических веществ, резко ухудшает трофику клеток сперматогенного ряда (С.С. Райцина, 1982; С.В. Базиликава, 2012).

Суть ГТБ яичка состоит в том, что нормальная функция сперматогенного эпителия возможна благодаря наличию особого, обладающего селективной проницаемостью, барьера между кровью

Таким образом, клетки Сертоли выполняют поддерживающую функцию в отношении половых клеток, за исключением сперматогониев, и контролируют окружающую их среду.

Клетки Сертоли регулируют размножение и созревание зародышевых клеток, которые, в свою очередь, циклически регулируют функцию клеток Сертоли, а через них и клетки Лейдига, так как клетки Сертоли секретируют факторы, модулирующие функции клеток Лейдига. Во всех случаях нарушения сперматогенеза обнаружено снижение активности клеток Сертоли. Установлено, что нарушение функции клеток Сертоли может вызвать гиперреактивность клеток Лейдига. Клетки Сертоли человека отличаются однородностью микроскопического строения. Знания о них расширились в последние десятилетия, но до сих пор не понят механизм их стимулирующего действия на сперматогенез. В противоположность предыдущему мнению некоторые исследователи считают, что строение клеток Сертоли изменяется в зависимости от того, какие половые клетки их окружают на различных стадиях сперматогенеза. Чувствительность клеток Сертоли к ФСГ на различных стадиях сперматогенеза меняется.

В яичке человека организация пограничной ткани семенных канальцев характеризуется проникновением капилляров даже во внутренний клеточный слой, состоящий из клеток типа миофибробластов. Это может иметь значение в связи с проницаемостью ГТБ и питанием сперматогенного эпителия.

Однако небольшое количество сперматозоидов и их предшественников может выходить за пределы ГТБ и попадать в кровь, тем самым запуская иммунный ответ против сперматозоидов, поэтому существуют иммунологические механизмы защиты:

1. Иммунологическая толерантность, обусловленная низким порогом просачивания спермальных антигенов.
2. Иммуномодуляторные механизмы внутри яичек, такие как стероиды, макрофаги, супрессорные клетки, которые могут предотвращать активацию иммунологического распознавания.
3. Периферическая иммуномодуляция яичек: Т-супрессорные клетки в эпидидимисе (придатке яичка) и иммуносупрессорная активность семенной жидкости (в сперме выделен компонент, названный «иммуноглобулин связывающий фактор» Immunoglobulin binding factor – IBF который, как предполагается, снижает активацию В-лимфоцитов или подавляет активность Т-хелперов, таким образом предотвращая продукцию те).

При нарушениях ГТБ возможно попадание семенниковых антигенов в кровь. Нарушения ГТБ, такие как травма, инфекции или оперативные вмешательства, могут инициировать проникновение циркулирующих иммунных клеток в мужской генитальный тракт и делать доступной сперму для иммунной системы. Когда это происходит, супрессорная активность Т-клеток может подавляться преимущественно продукцией антител к сперме. Мужчины, подвергавшиеся вазэктомии, могут служить примером данной проблемы. Многие из них имеют антиспермальные антитела (более 65%). Продолжительное разрушение сперматогенных клеток при одновременном повреждении собственной оболочки канальцев способствует синтезу антиспермальных антител. Это приводит к аутоиммунному асперматогенезу с герминальной аплазией канальцев. Таким образом гематотестикулярный барьер выполняет защитную и трофическую функции. Нарушение структуры барьера делает его проницаемым для Т-лимфоцитов и антител, чужеродных и токсических веществ, резко ухудшает трофику клеток сперматогенного ряда (С.С. Райцина, 1982).

Факторами риска развития антиспермальных антител у мужчин являются:

- травма яичка;
- варикоцеле;
- закупорка (перевязка) семявыносящих путей;
- инфекции половых органов;
- опухоли яичка (злокачественные);
- крипторхизм;
- хирургические операции.

Описаний изменений ГТБ при крипторхизме, эпидидимите, простатите, обтурациях семявыносящих путей и собственно бесплодии в литературе крайне мало, они отрывочны и несистематизированы (С.С. Райцина, 1982; А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997).

6. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

В XXI веке прогрессивно увеличилось количество бесплодных браков. Сложно решить, является ли это следствием соматических или социальных изменений. При этом мужской фактор в структуре семейного бесплодия составляет 40–45% (О.Ф. Возіанов, І.І. Горпинченко, І.Н. Малишкін, 1998; И.И. Горпинченко, 2000; В.П. Стусь, М.Ю. Поліон, 2011; Л.П. Имшинецкая и соавт., 2012; И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, Л.П. Имшинецкая, 2014).

На фоне сохраняющейся тенденции к сокращению рождаемости, отмеченному в последние десятилетия, проблемы бесплодия в браке приобрели социальное значение, тем более, что количество бесплодных браков достигает 15%, в то время как еще в 1970 году, согласно данным ВОЗ, эта цифра составляла 10% (А.Ф. Возіанов, И.И. Горпинченко, 1997).

Проблема бесплодного брака – актуальна как у нас в стране, так и за рубежом, ибо из-за отсутствия детей распадается 9% семей (И.И. Горпинченко, 1994; С.Н. Калинина, О.Л. Тиктинский, В.В. Михайличенко, 1997; Л.П. Имшинецкая, 1998). Обычно в молодой здоровой пары вероятность наступления беременности в первые три месяца половой жизни составляет 75%, а в течение первых 12 мес. – 85–90%. После 12 мес. регулярной половой жизни вероятность зачать ребенка уменьшается до 0,75–3,97% в месяц (Е. Nieschlag, Н.М. Behre, 2005; Г.Т Сухих, 2009; Ф.В. Дахно, 2011). Возможность оплодотворения без медицинской помощи снижается по мере увеличения бесплодного периода. В случаях, когда бесплодие продолжается более 4 лет, вероятность наступления естественной беременности очень низкая (F. Comhaire et al., 2011).

В 30–50% случаев бесплодие в браке обусловлено мужским фактором. Согласно данным ВОЗ по вкладу мужчин и женщин бесплодные браки составляют: 11% – неясная причина, 41% – только женщины, 24% – мужчины и женщины, 24% – только мужчины. По данным других авторов стерильность мужчин обуславливает бесплодность супружеской пары в 60% случаев (А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997; Л.П. Имшинецкая, 1998; В.О. Бондаренко и соавт., 2000; Г.Т. Сухих, В.А. Божедомов, 2009).

Еще в доисторическом периоде продолжению рода нашими предками уделялось большое внимание. Античная, греческая, староиндийская и староегипетская медицина знали о мужском бесплодии и связанной с ним бездетностью.

Впервые Йоганесс Хам (1664–1730) в эякуляте под микроскопом обнаружил сперматозоиды, а Глайхенван (1717–1783) сделал важное открытие, установив, что отсутствие сперматозоидов является причиной бесплодия (В.И. Шаповал и соавт., 1989).

Несмотря на длительную историю микроскопического изучения спермиев, насчитывающую более трех веков, впервые методы количественного анализа для оценки их концентрации в эякуляте были использованы лишь начиная с 1929 г. в связи с проблемами бесплодия (D. Macomber, B. Sanders, 1929). В этих исследованиях было впервые сформулировано положение о связи концентрации спермиев в эякуляте с фертильностью мужчины, определены средние и пограничные значения этого показателя у здоровых лиц, которые составляли 100 и 60 млн. спермиев в 1 мл соответственно. Хотя вскоре было показано, что у 15–25% здоровых мужчин, имеющих детей, отмечается более низкая концентрация спермиев в эякуляте, однако величина, принятая за норму, в течение длительного времени не пересматривалась. В дальнейшем нижняя граница концентрации спермиев в эякуляте, условно разделяющая нормоспермию и олигозооспермию, была снижена сначала до 40 млн/мл, а в последние 10–15 лет – до 20 млн/мл (J. Mac Leod, R. Gold, 1951; G. Schaison et al., 1984; WHO, 1992; R.H. Walker, 1992; Т.В. Овсянникова, И.Е. Корнеева, 1998).

В последующем в оценку состояния спермиев, наряду с их концентрацией и общим содержанием в эякуляте (которое рассчитывают с учетом объема последнего), были введены два других основных показателя, отражаемые в спермограмме, относительное содержание подвижных и морфологически нормальных форм. Первоначально в качестве нормальных значений этих показателей были приняты величины 70 и 80% соответственно, однако в

дальнейшем они были пересмотрены в сторону снижения (WHO, 1992; P. Barriere, S. Hamamah, D. Le Lannou, D. Royere, 1996; О.А. Воробьева, О.А. Леонтьева, В.С. Корсак, 1998; О.А. Леонтьева, О.В. Воробьева, 1999). Как правило, упомянутые выше три основных показателя состояния сперматогенной функции (концентрация спермиев в эякуляте, их подвижность и морфологические характеристики) меняются сочетанно (K. Purvis, E. Christiansen, 1992).

Современными научными исследованиями установлено, что бесплодие у мужчин возникает в результате многочисленных патологических процессов, которые, оказывая вредное влияние на внутренние органы, эндокринные железы, центральную нервную систему и половые железы, вызывают дистрофические изменения в семенных канальцах и межуточной ткани яичек, способствуют развитию патоспермии. Установлено, что у мужчин старшей возрастной группы наступает снижение фертильности (И.И. Горпинченко, 1991; А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997; Л.П. Имшинская, 1998; О.М. Горбатюк, 2000).

Благодаря анатомо-физиологическим особенностям организм имеет большие резервные возможности к изменчивости, но уровень интенсивности действующих негативных факторов среды может привести к срыву адаптационных изменений физиологической направленности и перевести организм в состояние дезадаптации. В условиях крупного промышленного центра и экологически неблагоприятных зон адаптационные резервы сведены к минимуму (В.П. Стусь, М.Ю. Поліон, 2011; В.П. Стусь и соавт., 2014).

Принципиальной биологической особенностью мужского организма являются более низкие компенсаторные возможности, нежели у женщин. Мужчина, по сравнению с женщиной, характеризуется в настоящее время более высокой заболеваемостью и смертностью и, соответственно, меньшей продолжительностью жизни. В экстремальных ситуациях организм мужчин менее приспособлен к резким колебаниям состояния внешней среды в целом, кроме того, для большинства ксенобиотиков было показано, что индуцируемая реактивность ферментативных систем их детоксикации у мужчин выражена значительно слабее, чем у женщин (A. Sierra-Santoy, M. Hernandez, A. Albores, M.E. Cebrian, 2000). Иными словами, адаптивные возможности мужского организма сравнительно невелики и истощаются быстрее.

7. ОСНОВНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

1. Нервно-психический фактор (0,05%): тяжелая психическая травма, сотрясение головного мозга, подострые и острые нейроинфекции; травма спинного мозга повреждения вегетативной нервной системы; повреждения п.ileoinguinalis при удалении грыжи приводят к атрофии яичка, вторичная невротизация.

2. Врожденные и генетические причины (4–5%): синдром Del Castillo; синдром Клайнфельтера; синдром анорхизма и другие формы врожденного гипогонадизма.

3. Инфекционно-токсический фактор (8,5–36%): простатит, эпидемический паротит; острый орхит наблюдается при брюшном тифе, паратифе, бруцеллезе, гриппе, сыпном тифе, малярии, туберкулезе, пневмонии, сепсисе. Губительно на функцию яичек при этом влияет температурный фактор и аутоиммунные поражения. Венерические заболевания, вызванные следующей инфекцией: хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, герпес, гарднереллы, смешанная хламидийная и уреаплазменная инфекция, трихомоноз моноинфекция, смешанная протозойная и бактериальная инфекция. Вирус герпеса внедряется в структуру сперматозоида, поражает его. Хламидии вызывают олигоастенотератозооспермию. Хламидийная инфекция мочевыводящих путей чаще является причиной женского, чем мужского бесплодия. У мужчин обнаружено преобладание персистентных форм хламидий. Уреаплазмы вызывают агглютинацию сперматозоидов, нарушая их подвижность и препятствуя нормальному зачатию. У женщин приводят к выкидышам, преждевременным родам, бесплодию. Инфекционный фактор всегда сочетается с иммунологическим.

4. Экзогенные интоксикации: бензол; гранозан; органические перекиси; промышленный дым, выхлопные газы; кадмий; этиленгликоль, углекислый дисульфит (растворители), наркотические газы, закись азота.

5. Лекарственные препараты: сульфаниламиды, нитрофураны, мономицин, канамицин, стрептомицин (увеличивает количество патологических форм сперматозоидов), тетрациклин (снижается подвижность сперматозоидов), окситетрациклин, макролиды, цефалоспорины, калиевая соль пенициллина, триметоприм, гормоны (андрогены, эстрогены, кортизон, антиандрогены, тестостерон в неадекватных дозах, хорионический гонадотропин при гипергонадотропных состояниях), тиюрацил, актиномицин, цитостатики (инкристин, митотан, метотрексат, хлорамбуцил, циклофосфамид), производные этиленамин, блокаторы α -адренорецепторов (вызывают спазм ампул семенных пузырьков и семявыносящих протоков, ведут к обструктивной аспермии).

6. Привычные интоксикации: алкоголь, табак, наркотики.

7. Алиментарный фактор; недостаточное питание; голодание полное и частичное; витаминная недостаточность (А, С, Д, Е, Р, В и др.); недостаточность незаменимых аминокислот: аргинина (тивортин), триптофана, лизина, метионина, лейцина и др.

8. Ионизирующее излучение; гамма-излучения; рентгенологические исследования; радионуклидные исследования; влияние токов высокой частоты. Временно стерилизующая доза – 645×10^{-4} кл/кг (250 рентген), эякулят может нормализоваться через год. Необратимое бесплодие – при локальном облучении в дозе 1290×10^{-4} кл/кг (500 рентген). 1 рентген = $2,58 \times 10^{-4}$ кл/кг.

9. Химические мутагены. Поражают генетический аппарат клеток сперматогенеза. Поражение генетического аппарата зрелых сперматозоидов может привести к хромосомным болезням у потомства.

10. Нарушение функции эндокринных желез (эндокринопатии): щитовидной, эпифиза, гипофиза, надпочечников, поджелудочной желез.

11. Заболевания внутренних органов, принимающих участие в активном метаболизме андрогенов: печень, почки, кишечник, легкие, кожа, предстательная железа:

- заболевания печени: инфекционный гепатит, цирроз;
- заболевания почек: хроническая почечная недостаточность (ХПН);
- заболевания легких: хронические пневмонии, бронхоэктазы;
- заболевания предстательной железы (простатит, опухоли).

12. Влияние высокой и низкой температур. Доказано негативное влияние работы в горячих цехах: это пекари, литейщики, кокегары. Доказано неблагоприятное воздействие горячих грязей, озокерит при длительном воздействии на клетки Лейдига. Местное повышение температуры наблюдается при варикоцеле, грыже, водянке яичка, крипторхизме, что также негативно влияет на сперматогенез. Но при этом еще присоединяется влияние нарушения гемодинамики, гипоксии, механического давления, аутоиммунных процессов.

Действие низкой температуры также неблагоприятное. Нарушение сперматогенеза возникает при воздействии на мошонку – 10 °С в течение одного часа.

13. Сосудистые нарушения. Ишемия, гипоксия наблюдаются при таких заболеваниях, как пахово-мошоночная грыжа, варикоцеле. Не все больные варикоцеле страдают бесплодием – у 50% из них нормальные спермограммы. Среди бесплодных мужчин с варикоцеле: в 70% – количество спермиев менее 20 млн. в 1 мл; в 90% – снижение подвижности; в 90% – аномальные формы.

14. Травма яичка приводит к ишемии его тканей от сжатия гематомой сосудов яичка. Затем возникают рубцевания и атрофия яичка, рубцевания семявыносящих протоков, аутоиммунная аспермия.

Операции на оболочках яичка могут нарушить гемодинамику органа с последующей атрофией его. После удаления грыжи нередко возникает сжатие сосудов лигатурой, случайная перевязка сосудов или семявыносящего протока, венозный застой.

15. Нарушение гематотестикулярного барьера. Его разрушению способствуют: переохлаждение; перегрев; ишемия; общие инфекционные болезни; травмы; авитаминоз; голодание и др.

16. Профессиональные вредности: водители автотранспорта; работа на химических предприятиях; работа в условиях СВЧ.

8. ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СНИЖЕНИЯ АКТИВНОСТИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

Изменения сперматогенной функции у мужчин (количественные или качественные дефекты выработки спермиев) могут возникать в результате воздействия повреждающих факторов либо на внутриутробно развивающийся организм, либо на организм взрослого.

Действие повреждающих факторов в пренатальном периоде. Известно, что причиной полного или частичного угнетения процессов сперматогенеза являются некоторые генетические нарушения, в частности анеуплоидия и структурные аномалии хромосом. Транслокации аутосом выявляются в 10 раз чаще у стерильных мужчин по сравнению с плодовитыми. Обнаружены также часто встречающиеся делеции Y-хромосомы (Yq). Предполагают, что микроделеции или мутации локуса фактора азооспермии (AZF) могут приводить к нарушению сперматогенеза у хромосомно нормальных мужчин (P.H. Vogt, 1995; T. Bourgeron et al., 1997; D.J. Elliott, H.J. Cooke, 1997; S.K. Girardi, A. Mielnik, P.N. Schlegel, 1997; R.I. McLachlan et al., 1998; M. Okabe, M. Ikawa, J. Ashkenas, 1998;). Вместе с тем в литературе отсутствуют сведения о повышении в последние десятилетия частоты указанных генетических нарушений, которые можно было бы связать со снижением показателей сперматогенеза.

Значительно более часто аномалии развития яичка обусловлены не генетическими нарушениями, а действием физических, химических и гормональных факторов в течение внутриутробного периода. Следует, однако, учитывать, что функциональные нарушения, выявляемые во время полового созревания или на бо-

лее поздних сроках, не всегда легко связать с внутриутробным воздействием химических соединений, что приводит к недооценке индуцированных химическими веществами нарушений развития органов репродуктивного тракта (W.R. Kelce, L.E. Gray, E.M. Wilson, 1998). Более того, выраженность потенциальных аномалий развития половой системы невозможно точно предсказать и оценить, основываясь на данных о воздействии химических веществ на взрослый организм, поскольку он более дифференцирован и способен переносить более значительные химические нагрузки. Те же дозы химических веществ, что вызывают лишь транзиторные эндокринные отклонения у взрослых индивидуумов, могут привести к возникновению постоянных необратимых аномалий при воздействии на плод.

Установлено, что фактором, ограничивающим максимальное число вырабатываемых спермиев, служит содержание клеток Сертоли в яичке (J.M. Orth, G.L. Gunsalus, A.A. Lamperti, 1988). Эти клетки впервые появляются в развивающемся яичке на 6–7-й неделе, дифференцируются на 8-й неделе и достигают максимальной численности на 13–16-й неделях внутриутробного развития (R. Voutilainen, 1992; B.L. Waters, T.D. Trainer, 1996). Поэтому очевидно, что любые воздействия в течение внутриутробного периода (особенно в указанные сроки), угнетающие рост клеток Сертоли, обусловят уменьшение активности сперматогенеза в последующей взрослой жизни.

К веществам, которые, воздействуя пренатально, вызывают нарушение сперматогенеза в последующей жизни, относят соединения, дающие эстрогенный или антианδροгенный эффект (R.M. Sharpe, N.E. Skakkebaek, 1993; R.E. Chapin et al., 1996; R.I. Cooper, R.J. Kavlock, 1997; W.R. Kelce, L.E. Gray, E.M. Wilson, 1998;). Ранее было экспериментально доказано, что пренатальное воздействие синтетического эстрогена диэтилстильбэстрола приводит к ряду нарушений развития мужской половой системы – повышению частоты крипторхизма и дефектов формирования полового члена и уретры (гипоспадии), а в дальнейшем к снижению концентрации спермиев (R.J. Stillman, 1982). Эти экспериментальные наблюдения полностью согласуются со сведениями о повышенной частоте аномалий мочеполовой системы у мужского потомства более 2 млн. женщин, получавших во время беременности диэтилстильбэстрол (B.E. Henderson et al., 1976).

Выявляемые в настоящее время аналогичные клинические аномалии с высокой вероятностью указывают на общий этиологи-

ноподобным и антиандрогенным эффектами, источником которых является окружающая среда (K.J. Turner, R.M. Sharpe, 1997). В последние десятилетия зарегистрировано повышение частоты врожденных аномалий мужской половой системы, в особенности крипторхизма (в 1,5–2 раза), который увеличивает риск возникновения азооспермии более чем в 5 раз (P. Barriere et al., 1996) и является важным фактором, предрасполагающим к развитию рака яичка спустя 30–40 лет (A. Giwercmann et al., 1993; B. Gill, S. Kogan, 1997; L. Paulozzi, J.D. Erikson, R.J. Jackson, 1997). Распространенность гипоспадии повысилась в последние десятилетия на 65–77% (A. Giwercmann et al., 1993; S. Irvine, 1996; L. Paulozzi, J.D. Erikson, R.J. Jackson, 1997).

Частота рака яичка в настоящее время во всем мире возросла в 3–4 раза с 1940 г. и более чем в 2 раза с 1960 по 1990 г. (A. Giwercmann et al., 1993; S. Irvine, 1996). Характерно, что она в наибольшей степени повысилась в тех странах, где отмечено самое значимое снижение концентрации спермиев в эякуляте (Дания, Великобритания, Норвегия) (Hoff E. Wanderas, S. Tretli, S.D. Fossa, 1992; H. Adami et al., 1994).

Действие повреждающих факторов на взрослый организм. Влиянию различных факторов на активность сперматогенеза у взрослого мужчины посвящена обширная литература. Основные неблагоприятные факторы можно условно разделить на три группы: химические, физические и бытовые. Две основные группы – это физические и химические факторы, которые негативно влияют на сперматогенез. Среди физических факторов, негативно влияющих на сперматогенез, наибольшее значение имеют: высокие энергии, вибрации, шумы, производственная пыль, ионизирующие и высокочастотные излучения, температурные воздействия, травматические повреждения половых желез.

Химические факторы. Как и в случае антенатального воздействия, из химических факторов особое внимание уделяется разнообразным соединениям, которые имитируют эффекты эстрогенов или являются лигандами рецепторов андрогенов. Такие вещества способны вмешиваться в естественные пути эндокринной регуляции процессов гаметогенеза и стероидогенеза в мужском организме (W.R. Keice et al., 1995).

К веществам с указанным действием относят естественные эстрогены растительного происхождения (фитоэстрогены), попадающие в организм с продуктами питания. Однако несравненно большую опасность представляют разнообразные группы искусственно созданных (антропогенных) химических соединений, об-

ладающих эстрогенной или антиандрогенной активностью, которые практически повсеместно все в большей степени загрязняют окружающую среду (J. Toppari et al., 1996; K.J. Turner, R.M. Sharpe, 1997; W.R. Kelce, L.E. Gray, E.M. Wilson, 1998). Эта группа соединений включает широко применяемые в промышленности химические вещества, компоненты топлива и соединения, образующиеся при сгорании нефтепродуктов – полициклические ароматические углеводороды, полихлорированные бифенилы, диоксины, эфиры фталата, алкилфенольные соединения, а также используемые в сельском хозяйстве и животноводстве хлорорганические пестициды, инсектициды и фунгициды (наиболее известный пример – ДДТ).

Указанные вещества проникают в организм на производстве и в быту – с водой, вдыхаемым воздухом и всеми видами пищи (как растительной, так и животной). Некоторые из них оказывают токсическое влияние непосредственно на дифференцирующие половые клетки, другие действуют на гормональные механизмы на уровне гипоталамуса и гипофиза. Часть их оказывает дополнительное неблагоприятное действие на репродуктивную функцию мужчин путем изменения характера секреции предстательной железы и семенных пузырьков (G. Vines, 1995; W.R. Kelce et al., 1995; P. Barriere et al., 1996; J. Toppari et al., 1996; K.J. Turner, R.M. Sharpe, 1997; А.И. Никитин, 1998; W.R. Kelce, L.E. Gray, E.M. Wilson, 1998).

Помимо веществ с эстрогенным и антиандрогенным эффектом, угнетению сперматогенной функции могут способствовать алкоголь, никотин, нейростимуляторы, наркотические средства, промышленные и бытовые яды, некоторые лекарственные средства, соединения, оказывающие токсическое воздействие на сперматогенные клетки, клетки Лейдига, гипоталамус, гипофиз и нарушающие механизмы обратной связи в системе гипоталамус–гипофиз–яички. К таким веществам относят тяжелые металлы, нейротропные яды (фенол, толуол, бензин, хлорид аммиака), которые встречаются на производстве в различных отраслях промышленности и постоянно попадают в окружающую среду.

С начала бурного развития промышленности все большее значение приобретают антропогенные токсичные вещества. В системе техногенных загрязнителей окружающей среды одно из ведущих мест занимают ионы тяжелых металлов. К наиболее опасным в токсикологическом плане тяжелым металлам относят: Cd, Hg, Pb, As, и Cr, к относительно токсичным – Mn, Ni и другие. Органы мочеполовой системы являются органами-мишенями боль-

шинства металлов, особенно для кадмия (Cd). Тяжелые металлы относятся к экоцидным и биоцидным ксенобиотикам.

Ряд исследований свидетельствует о том, что распространенность нарушений детородной функции среди мужского и женского населения в 1,5 раза выше в населенных пунктах с высокой техногенной нагрузкой (Л.Г. Бурденко, 1996). Факты вмешательства ксенобиотиков в деятельность жизненно важных систем, включая репродуктивную, хорошо известны. Например, низкое качество семени в штате Миссури по сравнению с другими штатами США связывают с загрязнением пестицидами, широко применявшимися в этом сельскохозяйственном регионе (S. Swan, R. Kruse, F. Liu et al., 2003). Были продемонстрированы также тесные ассоциации между уровнем контаминации другими экотоксикантами и репродуктивным статусом мужчин (S. Tas, R. Lauwerys, D. Lison, 1996; I. Figa-Talamanca, M. Traina, E. Urbani, 2001).

Эколого-гигиеническими исследованиями установлено, что длительное и интенсивное промышленное загрязнение окружающей среды Днепропетровского региона сформировало высокий уровень техногенного загрязнения, который в промышленных городах в 1,5–25,0 раз выше по сравнению с контрольной территорией, в 1,2–30,0 раз – относительно фоновых уровней, и в отдельных случаях достигает 1,1–5,0 ПДК. Такая ситуация обуславливает высокий уровень интегрального загрязнения почвы ($K_c = 2,27–12,27$), воздуха ($ИЗА = 11,02–19,45$), природной и питьевой воды ($Z_c = 1,4–3,0$). При этом в пищевых продуктах местного производства наблюдается дефицит эссенциальных микроэлементов – цинка и меди – в 1,1–2,0 раза от их биологических значений, что, учитывая выявленный биоантагонизм с ксенобиотиками, формирует вдвойне неблагоприятную ситуацию и является фактором риска развития полигипомикроэлементозов у населения, удельный вес которых среди мужчин Днепропетровской области составляет 28,0–47,5%, женщин – 24,7–86,4% (А.М. Сердюк, В.П. Стусь, В.И. Ляшенко, 2011).

Доказано, что в патогенезе нарушения фертильности мужчин важную роль играют токсичные ТМ, которые обуславливают развитие гипогонадизма и ухудшение процессов сперматогенеза. Цинк, наоборот, улучшает все вышеуказанные показатели, снижая вязкость спермы при одновременном увеличении содержания тестостерона в крови, уровня сперматозоидов в эякуляте, их концентрации и подвижности ($r = 0,97–0,99$; $p < 0,01$). У фертильных мужчин репродуктивная функция в определенной степени компенсируется, в то время как у бесплодных мужчин развива-

ется первичный гипогонадизм, который сопровождается психологическими, соматическими и сексуальными проблемами, удельный вес которых в промышленном городе в 1,5–2,4 раза выше по сравнению с контрольным и усугубляется с возрастом в 1,1–3,0 раза (В.П. Стусь, 2006; В.П. Стусь, 2007; Е.М. Білецька, В.П. Стусь, Н.М. Онул, М.Ю. Поліон, 2015).

Выявлены возрастно-половые различия и закономерности развития заболеваний репродуктивной системы человека в условиях низкодозового влияния ксенобиотиков, частота которых в промышленных городах региона в 1,2–3,4 раза превышает общегосударственный уровень и характеризуется постепенным ростом в динамике исследования в 1,1–2,6 раза. Маркерами экологически обусловленного снижения фертильности мужчин являются расстройства регуляции в системе «гипоталамус–гипофиз» и оплодотворяющих свойств эякулята (В.П. Стусь та співавт., 2014; Е.М. Білецька, В.П. Стусь, Н.М. Онул, М.Ю. Поліон, 2015).

У пациентов с идиопатическим бесплодием выявлено высокое содержание тяжелых металлов (Pb, Cd, Cu) в биосубстратах, что свидетельствует об их накоплении в половых органах (В.П. Стусь, М.Ю. Поліон, Н.В. Салькова, І.О. Губарь, 2014; В.П. Стусь, Е.М. Білецька, Н.М. Онул, М.Ю. Поліон, 2015). Комплексное лечение пациентов с идиопатическим бесплодием приводит к достоверному улучшению оплодотворяющих свойств эякулята (В.П. Стусь и соавт., 2014).

Установлена прямая взаимосвязь между содержанием тяжелых металлов в эякуляте и его фертильными свойствами (В.П. Стусь, М.Ю. Поліон, Н.В. Салькова, І.О. Губарь, 2014). Обоснована целесообразность проведения пектинопрофилактики (овсяное толокно), в котором содержится цинк, для предупреждения накопления ксенобиотиков (В.П. Стусь, М.Ю. Поліон, 2015).

Значительное накопление кадмия, кобальта и никеля в ткани яичка способствует увеличению частоты бесплодия, нарушению гормональной насыщенности организма, что приводит к андрогенной недостаточности, и, в свою очередь, делает значительный вклад в увеличение заболеваемости болезнями сердечно-сосудистой системы у мужчин среднего и пожилого возраста, что отрицательно сказывается на продолжительности жизни мужского населения г. Желтые Воды (В.П. Стусь, 2006).

Повышенное накопление таких тяжелых металлов как свинец, марганец, кадмий и никель в ткани предстательной железы указывает на нарушение нормальных биохимических процессов, связанных с уровнем эссенциального микроэлемента цинка, что, в

свою очередь, способствует как повышению уровня заболеваемости на болезни предстательной железы, так и увеличению уровня бесплодия у мужчин (В.П. Стусь, 2006).

В данный список необходимо включить и широкий спектр фармакологических препаратов – седативные средства и антидепрессанты, некоторые антибиотики и все сульфаниламиды, кетоконазол, диуретики, гиполипидемические средства, гормоны (эстрогены, андрогены), блокаторы гистаминовых рецепторов (противоязвенные препараты), антигипертензивные, средства химиотерапии опухолей (J. Grabski, 1992; K. Purvis, E. Christiansen, 1992; V. Insler, B. Lunenfeld, 1993; J.C. Lamb, R.E. Chapi, 1993; J. Lahdetie, 1995; P. Barriere et al., 1996; T.G. Robins et al., 1997).

В связи с приведенными данными высказывается положение о том, что параметры семенной жидкости человека являются ценными показателями токсического и возможно гонадотоксического влияния профессиональных и экологических факторов (K. Purvis, E. Christiansen, 1992; J. C. Lamb, R.E. Chapin, 1993; J. Lahdetie, 1995).

Физические факторы. Из физических факторов, влияющих на сперматогенез, наибольшее действие оказывают температура, облучение и вибрация. Температура, при которой протекает сперматогенез, оказывает влияние на его количественные и качественные показатели: повышение температуры тела (в связи с действием производственных факторов, при лихорадочных состояниях, частом приеме горячих ванн, посещении сауны) вызывает подавление сперматогенеза. Сперматогенез, как известно, страдает также при таких заболеваниях, как крипторхизм и варикоцеле, при которых одним из повреждающих факторов служит повышенная интратестикулярная температура (P. Rachootin, J. Olsen, 1983; K. Purvis, E. Christiansen, 1992; O.P. Steeno, A. Pangkahila, 1992; V. Insler, B. Lunenfeld, 1993; P. Barriere et al., 1996; B.P. Setchell, 1998). Как показали недавние исследования, даже умеренное локальное перегревание яичек вследствие ношения плотно прилегающего белья способно оказывать повреждающее влияние на сперматогенез (С.Н. Tiemessen, J.L.H. Evers, R.S.G.M. Bots, 1997).

Хорошо известным фактором, нарушающим сперматогенную функцию, является облучение, эффект которого зависит от общей дозы, кратности и длительности воздействия, возраста, в котором оно происходит, и пубертатного статуса (Shalet S.M., 1993; V. Insler, B. Lunenfeld, 1993; A.L. Ogilvy-Stuart, S.M. Shalet, 1993; P. Barriere et al., 1996;). В последние годы особое внимание уде-

некоторые авторы связывают снижение активности сперматогенеза (М. Joffe, 1997).

Фракционное облучение в суммарной дозе 300 Р вызывает значительные деструктивные изменения в семенниках крыс. Фракционное облучение является непосредственной причиной нарушения всех компонентов ГТБ, разрыва цитоплазматических мембран, преимущественно в сперматогониях типа $A_1 - A_{IV}$. В дальнейшем часто сохраняется деструкция дифференцирующих клеток, по-видимому, как результат воздействия на них биологически высокоактивных веществ, свободно проникающих через деструктивно измененные компоненты ГТБ (А.А. Люлько, В.П. Стусь, 1995).

Тотальное облучение крыс-самцов рентгеновскими лучами в дозе 20 Р/день в течение 15 дней приводит к деструкции всех видов клеток, участвующих в сперматогенезе, а также к повреждению всех компонентов ГТБ. Повреждение последнего имеет решающее значение в развитии стойких патологических изменений в семенниках в отдаленные периоды после воздействия данного вида облучения, вызывает полную или частичную стерилизацию (А.А. Люлько, В.П. Стусь, 1995).

Однократное облучение в дозе 300 Р нарушает структурную целостность всех компонентов ГТБ, вызывая гибель части сперматогоний всех типов, сперматоцитов, сперматид и клеток Сертоли, деструкцию отдельных клеточных органелл. Изменялась проницательность гемокапилляров вследствие увеличения расстояния между эндотелиоцитами, частичного угнетения специфического транскитоza. Скапливалась жидкость в патологическом количестве между компонентами собственной оболочки, семенных канальцев, между дифференцирующимися сперматогониями проникала выше истонченных отростков клеток Сертоли, формирующих плотные замыкательные контакты ГТБ. Деструкция и истончение отростков клеток Сертоли стало причиной отрыва от них сперматид на ранних этапах спермиогенеза. Как выяснилось, нарушение целостности компонентов ГТБ сохранялось до 12 мес. после окончания облучения как при однократном, так и более значительно при фракционном облучении. По нашему мнению, именно нарушение проницаемости ГТБ является причиной бесплодия в отдаленный послелучевой период. Прежде всего через измененный барьер проникают высокоактивные вещества и ферменты, которые, в свою очередь, нарушают последовательно протекающие биохимические процессы в тонком механизме спермато- и спермиогенеза. Как результат – часть клеток, в основном сперматогонии, погибает. Оставшиеся в живых

клетки формируются, накапливают половой хроматин, делятся в невыгодных для себя условиях. В итоге количество образовавшихся сперматозоидов резко снижено, но самое главное – они патологически изменены. Некоторые изменения, такие как изменения головки сперматозоида, видны при световой микроскопии. Большая часть патологических изменений обнаруживается на ультраструктурном уровне (нарушение укладки хроматина, деформация при формировании акросомальной шапочки и т.д.). Повышение проницаемости ГТБ подтверждает повышение количества ферментов семенной плазмы в постлучевом периоде, некоторых белков и аминокислот. При развитии атрофических процессов в яичках угнетается как сперматогенез, так и процесс образования полноценной семенной плазмы. И как результат – длительное, и практически необратимое бесплодие (А.А. Люлько, В.П. Стусь, 1995).

Физическим фактором, оказывающим повреждающее влияние на сперматогенез, является вибрация, которая служит фактором профессиональной вредности у рабочих ряда специальностей (водители, механизаторы, горняки и др.). У таких лиц повышена частота олигозооспермии и азооспермии, снижены объем эякулята и доля подвижных спермиев, повышена частота морфологически аномальных спермиев (А. Penkov, R. Stanislavov, D. Tzvetkov, 1996). Вибрационную болезнь рассматривают как дисгормональное состояние с гиперпродукцией кортикостероидов (А.И. Никитин, 1998).

Документально подтверждено токсическое воздействие на мужское репродуктивное здоровье ионизирующего и теплового излучения, свинца, основных пестицидов и органических растворов, но на самом деле количество таких веществ очень велико (J.P. Bonde, 2011; R.L. Nalam, M.M. Matzuk, 2010). Нередко длительное воздействие этих факторов испытывают в связи с теми или иными видами профессиональной деятельности (А.А. Артюхин, 2008; M.C. Inhorn et al., 2008; V. Baste, T. Riise, B.E. Moen, 2008; N. Cherry et al., 2008; B. Boggia et al., 2009; J.P. Bonde, 2011).

Наиболее доказательные данные о влиянии различных экзогенных вредных факторов на мужскую репродуктивную систему приведены в таблице 1.

Бытовые факторы. Влияние бытовых факторов связано с индивидуальными особенностями образа жизни, которые систематически, а в последние годы, охватывая все более широкие массы, оказывают угнетающее влияние на сперматогенез (Ю.Г. Аля-

Таблица 1

Факторы, негативно влияющие на мужскую репродуктивную функцию (по Brinkworth, Handelsman [М.Н. Brinkworth, Е. Nieschlag, Н.М. Behre, 2005] с дополнениями)

Факторы	Влияние
Травмы яичек	Повреждение гематотестикулярного барьера, возникновение аутоиммунного орхита, появление антиспермальных антител, снижение способности сперматозоидов к оплодотворению. Ишемия тканей яичка от сдавливания гематомой сосудов яичка, возникновение его рубцевания и атрофии (Л.П. Имшинецкая, В.И. Сапсай, А.В. Сапсай, 2005)
Высокая температура	Ухудшение морфологии, подвижности и способности сперматозоидов к оплодотворению
Рентгеновское излучение	Уменьшение количества сперматозоидов, минисателлитные мутации. Снижение фертильности. Временно стерилизующая доза – 645×10^{-4} Кл/кг (250 Rg), эякулят может нормализоваться через год; необратимое бесплодие – при локальном облучении дозой 1290×10^{-4} Кл/кг (500 Rg) (Л.П. Имшинецкая, В.И. Сапсай, А.В. Сапсай, 2005)
Тяжелые металлы: свинец, кадмий, ртуть	Ухудшение морфологии, уменьшение количества, подвижности сперматозоидов, объема эякулята. Гормональный дисбаланс (J.P. Bonde, 2011). Снижение фертильности
Синтетические эстрогены: диэтилstilбестрол, пероральные контрацептивы	Угнетение продукции гонадотропинов. Аномальное строение гениталий, гинекомастия, снижение либидо, нарушение потенции. Возможное попадание в организм мужчин при производстве контрацептивов
Эфиры гликолевой кислоты, которые входят в состав лаков и красок: 2-метокси-этанол, 2-этоксие-этанол	Ухудшение морфологии, уменьшение количества сперматозоидов
Пестициды: дибромхлорпропан, этилендибромид	Уменьшение количества сперматозоидов и их подвижности; снижение фертильности

Окончание табл. 1

Факторы	Влияние
Растворители: дисульфид углерода	Ухудшение морфологии, уменьшение количества сперматозоидов, нарушение потенции
Сложные хлорорганические соединения: диксины, полихлорированные бифенилы, бифураны	Антиандрогенное действие; нарушение развития

Существенное значение в нарушении мужской фертильности играют особенности питания. Его недостаток, полное или частичное голодание приводят к изменениям в яичках, гипоталамо-гипофизарной системе (Л.П. Имшинецкая, В.И. Сапсай, А.В. Сапсай, 2005; О.Л. Тиктинский и соавт., 2010).

Особое значение имеет уменьшение в пище белков, незаменимых аминокислот и витаминов А, С, D, Е и др. (И.В. Карпунин, А.А. Ли, 2007). Очень важно рациональное питание детей и подростков (О.Л. Тиктинский и соавт., 2010).

Сегодня в развитых странах отрицательное значение в нарушении репродуктивного здоровья мужчин, напротив, имеет чрезмерное и несбалансированное питание (С. Dechanet, J. Belaisch-Allart, B. Hedon, 2010; R.M. Kamel, 2010; A.O. Hammoud et al., 2011; K.N. Pham, J.I. Sandlow, 2012), что является одной из главных причин развития ожирения – патологии, приобретает в современном мире характер эпидемии (В.І. Паньків, 2006; П.М. Боднар, Н.В. Скрипник, 2010; В.Г. Передерий, 2010; И.П. Кайдашев, 2011; И.Б. Щербак, 2011).

По результатам исследований, индекс массы тела (ИМТ) у мужчин с пониженной фертильностью выше показателя в общей популяции. При $ИМТ < 19 \text{ кг/м}^2$, что свидетельствует о недостаточной массе тела, а также $> 30 \text{ кг/м}^2$ (указывает на наличие ожирения) наблюдаются уменьшение объема яичек, изменения в простате, похожие при ее воспалении, снижение качества спермы (С. Dechanet, J. Belaisch-Allart, B. Hedon, 2010; F. Lotti et al., 2011; F.M. Kohn, S. Pflieger-Bruss, H.C. Schuppe, 2011; F.R. Comhaire, A. Mahmoud, 2011). Считается, что ожирение индуцирует оксидативный стресс, под влиянием ароматазы жировой ткани уменьшается соотношение андрогенов к эстрогенам в организме. Кроме того, нарушается терморегуляция яичек, что также приводит к ухудшению их функций (Е.В. Лучицкий, Н.Д. Тронько, 2010; О. Жигунова, 2011; J.D. Brannian, 2011; A. Mahmoud, F. Comhaire,

2011; F. Erdemir et al., 2011; A.O. Hammoud et al., 2011). Изучаются также и другие механизмы влияния ожирения на мужскую фертильность с целью дальнейшей разработки лечения таких пациентов (F. Lotti et al., 2011; F.M. Kohn, S.Pflieger–Bruss, H.C. Schuppe, 2011; R. Rybar et al., 2011; K.J. Teerds, D.G. de Rooij, J. Keijer, 2011; A.O. Hammoud et al., 2011).

У мужчин с бесплодием отмечают снижение употребления незаменимых жирных аминокислот. Наблюдается прямая корреляция между поступлением α -линоленовой кислоты и подвижностью сперматозоидов (F. Comhaire, A. Mahmoud, 2011). Есть данные о том, что большое количество сои в рационе питания уменьшает объем эякулята (J.E. Chavarro, T.L. Toth, 2008).

Хорошо известно, что алкоголь способен вызвать тяжелые нарушения сперматогенеза, повреждая сперматогенные клетки и клетки Лейдига, нарушая метаболизм половых стероидов, поражая гипоталамус и гипофиз. В яичке алкоголиков гистологически выявляется атрофия клеток Лейдига и извитых семенных канальцев с потерей сперматогенных клеток (вплоть до полной – синдрома «только клетки Сертоли»), снижается содержание зрелых спермиев и доли подвижных и морфологически нормальных форм, развивается фиброз яичка. Более 80% хронических алкоголиков стерильны (D.M. Van Thiel, R. Lester, R.J. Sherins, 1974; L.H. Kuller, S.T. May, J.A. Perper, 1978; P.T. Boiesen et al., 1979; G. Howe et al., 1985; V. Insler, B. Lunenfeld, 1993; J.T. Pajarinen, P.J. Karhunen, 1994; H.J. Goverde et al., 1995; J. Pajarinen et al., 1996; J. Pajarinen, P. Laippala, A. Penttila, P.J. Karhunen, 1997; J. Villalta et al., 1997).

Степень нарушения сперматогенеза отчетливо связана с количеством потребляемого алкоголя. При ежедневной дозе 80–160 г и выше нормальный сперматогенез сохраняется только у 21–37% мужчин, у 54–74% отмечается частичное или полное нарушение сперматогенеза, у 4–9% – синдром «только клетки Сертоли». Тот факт, что у пятой части алкоголиков сперматогенез сохраняется на достаточно высоком уровне, указывает на существенные индивидуальные различия в чувствительности к алкоголю (J. Pajarinen et al., 1996; J. Pajarinen, V. Savolainen, M. Perola et al., 1996).

Важным фактором, оказывающим негативное влияние на активность сперматогенеза, является курение. У курящих снижены секреция тестостерона яичком, концентрация спермиев в эякуляте, их подвижность, оплодотворяющая способность, доля морфологически, генетически и функционально нормальных клеток.

Этот эффект связывают с нарушением деятельности клеток Лейдига и Сертоли, а также с прямым цитотоксическим влиянием на сперматогенные клетки (G. Howe et al., 1985; M.F. Vine, B.H. Margolin, H.I. Morrison, B.S. Hulka, 1994; N. Sofikitis et al., 1995; M.F. Vine, 1996; J. Rubes et al., 1998; P.M. Zavos et al., 1998; R.J. Potts et al., 1999). Тяжелые расстройства сперматогенеза при систематическом употреблении наркотиков (в особенности марихуаны, каннабиса и героина) часто проявляются олигоастенозооспермией и некроспермией. На ультраструктурном уровне выраженные дегенеративные изменения отмечаются практически во всех отделах зрелых спермиев (Z. el-Gothamy, M. el-Samahy, 1992).

Повышение температуры окружающей среды, горячие ванны, длительное вождение машины, содержание включенного ноутбука на коленях вызывают угнетение сперматогенеза (A. Mahmoud, F. Comhaire, 2011). С повышением скротальной температуры и уменьшением количества сперматозоидов ассоциируется малоподвижный образ жизни, ношение плотно прилегающего нижнего белья и тесных брюк (J.P. Bonde, 2011).

На мужскую репродуктивную функцию могут негативно влиять различные общие заболевания, приводя как к сексуальной дисфункции, так и к нарушениям сперматогенеза, транспорта спермы и ее выброса.

Повышение температуры тела $> 38,5^{\circ}\text{C}$ в результате той или иной болезни может подавлять сперматогенез на период до 6 мес. (P. Bornman, 2011; A. Mahmoud, F. Comhaire, 2011). При этом имеет значение и продолжительность лихорадки, и характер самого заболевания (A. Mahmoud, F. Comhaire, 2011). В частности, некоторые инфекционные воспалительные заболевания (грипп, эпидпаротит во взрослом возрасте, туберкулез, брюшной тиф) могут вызвать воспалительный процесс непосредственно в яичках и/или придатках яичек (P. Bornman, 2011).

Нарушения мужской фертильности могут возникать не только под влиянием самих заболеваний, но и быть следствием их лечения – медикаментозного, хирургического или лучевого, то есть ятрогенных причин (А.М. Гаврилюк, М. Курпіш, 2011; P. Bornman, 2011; G. Haidl, 2011). К лекарственным средствам, которые могут негативно влиять на мужскую фертильность, относят цитостатики, гормоны и их антагонисты (эстрогены, гестагены, андрогены, антиандрогены, гонадотропин, анаболики, глюкокортикоиды и т.п.) (Г.Т. Сухих, 2009; О.Л. Тиктинский и соавт., 2010; G. Haidl, 2011); антибактериальные препараты – тетрациклин, аминогликозиды, макролиды высокими дозами (Л.П. Имшинецкая,

В.И. Сапсай, А.В. Сапсай, 2005; О.Л. Тиктинский и соавт., 2010; G. Haidl, 2011), цефалоспорины, калиевую соль пенициллина, сульфаниламиды, нитрофураны (Л.П. Имшинецкая, В.И. Сапсай, А.В. Сапсай, 2005; В.Н. Грона, С.А. Фоменко, А.Д. Бородин и др., 2007; О.Л. Тиктинский и соавт., 2010) и др; нейролептики, трициклические антидепрессанты, противорвотные, антиэпилептические средства, некоторые препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний – нифедипин, верапамил, α - и β -адреноблокаторы, гуанетидин, метилдофу, резерпин, дигоксин и т.д. (G. Haidl, 2011).

К факторам, угнетающим сперматогенез, относят действие выраженного стресса (в том числе психологического), которое опосредуется рядом гормональных сдвигов – снижением уровня тестостерона и дигидроандростерона при повышении концентраций кортикостероидов (M.L. Poland et al., 1986; I. Gerhard, K. Lenhard, W. Eggert-Kruse, B. Runnebaum, 1992; K. Purvis, E. Christiansen, 1992; L. Fenster et al., 1997).

Влияние возраста на плодовитость. Для мужчин старшего возраста характерно уменьшение объема эякулята, количество сперматозоидов и их подвижности (С. Rolf и соавт., 1996). Однако, по мнению некоторых специалистов, в трудоспособном возрасте эти изменения спермы не существенны, и реальная фертильность у мужчин в отличие от женщин сохраняется в течение всей жизни (С. Rolf, E. Nieschlag, 2005; Г.Т Сухих, 2009). Другие исследователи считают, что с возрастом у мужчин снижается содержание биодоступного тестостерона в сыворотке крови, что приводит к уменьшению мышечного тонуса и снижению либидо в сочетании с целым спектром других клинических симптомов и признаков. Этот симптомокомплекс назван «андропауза» (J.I. Sandlow et al., 2006; J.M. Kaufman, 2011). Количество сперматозоидов со старением значительно не уменьшается, но качество их снижается. Это приводит к снижению мужской фертильности и повышению частоты генетических аномалий у потомков (J.I. Sandlow et al., 2006; Ф.В. Дахно, 2011). Частичный андрогенный дефицит у стареющих мужчин сегодня считается достаточно распространенным явлением и может быть одной из причин бесплодия у них. Кроме того, у пожилых мужчин часто наблюдаются системные заболевания (ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, сердечно- и церебрально-сосудистые болезни и т.д.), в связи с чем они принимают лекарства. Это также может неблагоприятно влиять на фертильность и усиливать ее возрастные изменения (T.V. Hargreave, 2011; J.M. Kaufman, 2011; E.J.H. Meuleman, F. Comhaire, 2011).

К концу своего репродуктивного периода 3–4% всех пар, несмотря на желание иметь ребенка, так и остаются бесплодными (E. Nieschlag, H.M. Behre, 2005; W.B. Schill, F.H. Comhaire, T.V. Hargreave, 2011).

Отмечается отчетливая тенденция к снижению активности сперматогенной функции у мужчин, которая отмечается во всем мире. Это явление, по всей вероятности, служит отражением возрастающего воздействия на организм человека вредных факторов, встречающихся в окружающей среде, на производстве и в быту. Среди этих факторов особую роль играет многочисленная группа соединений с эстрогенным или антиандрогенным эффектом, которые, действуя в антенатальном периоде или на организм взрослого, нарушают сперматогенез вследствие вмешательства в гормональные механизмы его регуляции или прямого цитотоксического эффекта.

По-видимому, многие вредные факторы (профессиональные, природные и бытовые) по отдельности оказывают повреждающее влияние на сперматогенез лишь при достаточно высокой интенсивности воздействия, однако в сочетаниях и при длительной экспозиции они могут вызывать выраженные нарушения. Для разработки эффективных методов защиты от действия факторов, угнетающих сперматогенную функцию человека, очевидно, требуется значительно более детальное понимание механизмов их повреждающего эффекта при изолированном и сочетанном воздействиях.

Тот факт, что серьезное внимание специалистов-медиков и широкой общественности к проблеме снижения сперматогенной функции мужчин было привлечено лишь в течение последних десятилетий, может указывать на значительные компенсаторные резервы репродуктивной системы, благодаря которым ее нарушения проявляются только при достаточно мощных кумулятивных воздействиях.

9. ПАТОГЕНЕЗ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Общие механизмы патогенеза:

- нарушение концентрации и структуры сперматозоидов;
- нарушение их подвижности;
- нарушение эвакуации сперматозоидов.

Факторы нарушения концентрации сперматозоидов:

- генетический;
- гормональный;
- нервно-психический;
- сосудистый;
- термический;
- факторы внешней среды, в т.ч. профессиональная вредность, лекарственные интоксикации и др.

Факторы нарушения подвижности сперматозоидов:

- инфекционно-токсический;
- гормональный;
- аутоиммунные процессы;
- генетический.

Факторы, нарушающие эвакуацию сперматозоидов:

- генетические, врожденные (аплазия, агенезия яичек, де-струкция семявыносящих путей);
- воспалительные процессы, травмы (обтурация семявыносящих путей);
- половая дисфункция (эректильная недостаточность, психогенный асперматизм, ретроградная эякуляция).

10. КЛАССИФИКАЦИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Бесплодие – неспособность супружеской (партнерской) пары, которая во время регулярной половой жизни не использует контрацептивных средств, забеременеть в течение 1 года.

Различают первичное и вторичное бесплодие. Под первичным бесплодием пары (женщины) понимают состояние, когда супружеская пара (женщина) не имела раньше ни одной беременности. Вторичное бесплодие – если супружеская пара (женщина) имела хотя бы одну беременность независимо от того, как она закончилась (роды, аборт, внематочная беременность) (Ф.В. Дахно, 2011). Мужское бесплодие называют первичным, если человек ни разу не смог оплодотворить женщину. Если же в анамнезе у мужчины были случаи оплодотворения независимо от того, как беременность у женщины закончилась, и до сих пор ли она является его партнершей, говорится о вторичном мужском бесплодии. В таком случае наличие врожденных аномалий или тяжелых патоспермий менее вероятно, в то время как варикоцеле и инфекционные заболевания половой системы могут быть достаточно вероятными (F. Comhaire, A. Mahmoud, 2011).

Основные прогностические показатели мужского фактора бесплодия супружеской пары:

- выраженность патоспермии;
- возраст супругов (мужчины и женщины);
- бесплодие первичное или вторичное;
- продолжительность регулярной половой жизни без использования контрацептивных средств;
- состояние репродуктивного здоровья жены (партнерши).

Выделяют три группы причин мужского бесплодия: претестикулярные, тестикулярные и посттестикулярные:

1. В качестве претестикулярных причин указывают на гипопитуитаризм, избыточное образование эстрогенов, андрогенов, глюкокортикоидов, гипотиреоз, сахарный диабет.
2. При тестикулярных – в 75% первичный дефект локализуется в самом яичке и характеризуется остановкой процесса созревания сперматозоидов, гипосперматогенезом или пропорциональной гипоплазией всех зародышевых клеток, синдромом «только Сертолиевых клеток», синдромом Клайнфельтера, крипторхизмом, поражением яичка вследствие радиации и вирусного паротита.
3. В группу посттестикулярных причин включены врожденные и приобретенные окклюзии экскреторных путей и некро-спермия (В.Г. Горюнов и соавт., 1988; В.М. Бреслер, С.А. Каган, В.В. Михайличенко, 1985).

Оплодотворяющая способность спермы зависит преимущественно от подвижности сперматозоонов (Н. Zhanq и соавт., 1996). Воспалительные же заболевания снижают их подвижность (Е. Jr. Sabaneqh, А. J. Jr. Thomas, 1995).

Мужское бесплодие является многофакторным заболеванием и может быть результатом различных расстройств. При отсутствии нарушений сексуальной функции (эректильная дисфункция, уменьшение количества половых актов или эякуляции во влагалище), что является первичной причиной бесплодия примерно в 1% случаев (Т. V. Hargreave, 2011), бесплодие у мужчин связано с нарушениями различных звеньев сперматогенеза, транспорта спермы и ее выброса, что может наблюдаться при различных патологических состояниях (Г. Т. Сухих, 2009; О. Л. Тиктинский и соавт., 2010; Е. Nieschlag, Н. М. Behre, 2005). Наиболее подробную классификацию повреждений, приводящих к мужскому бесплодию, в которой учитываются различные уровни их локализации и многочисленные непосредственные причины развития, разработаны Е. Nieschlag (Е. Nieschlag, Н. М. Behre, 2005).

В настоящее время не существует единой классификации мужского бесплодия. Как правило, в практической медицине используют классификацию, разработанную И. Ф. Юндой (1991), согласно которой выделяют:

- 1) секреторное:
 - секреторно-эндокринное – на почве первичной, вторичной и дискорреляционной недостаточности половых желез;

- секреторно-токсическое – вследствие экзогенной интоксикации;

2) экскреторное:

- экскреторно-токсическое – на фоне воспалительной или другой интоксикации семявыносящих путей;
- экскреторно-обтурационное – при обструкции семявыносящих путей приобретенного и врожденного характера;

3) сочетанная форма – секреторная недостаточность половых желез разного генеза в сочетании с явлениями обструкции или интоксикации;

4) иммунологическое;

5) неклассифицируемые формы (идиопатическое бесплодие).

По классификации ВОЗ (2000) выделяют 16 форм мужского бесплодия:

1. Половая и/или эякуляторная дисфункция.
2. Иммунологический фактор.
3. Изолированная патология семенной плазмы.
4. Ятрогенный фактор.
5. Системные заболевания.
6. Врожденная патология.
7. Приобретенное поражение яичек.
8. Варикоцеле.
9. Инфекция придаточных половых желез.
10. Эндокринный фактор.
11. Обструктивная азооспермия.
12. Идиопатическая олигозооспермия.
13. Идиопатическая астенозооспермия.
14. Идиопатическая тератозооспермия.
15. Идиопатическая азооспермия.
16. Нет очевидных причин.

Классификация мужского бесплодия (по И.И. Горпинченко):

I. Секреторное бесплодие (гипогонадизм):

1. Первичный гипергонадотропный гипогонадизм врожденный:
 - синдром анархизма;
 - синдром дисгенезии яичка;
 - синдром неполной маскулинизации;
 - мужской синдром Тернера;
 - синдром Картагенера;
 - синдром Дель Кастильо;
 - крипторхизм;

- Синдром Клайнфельтера – истинный и приобретенный:
- ложный синдром Клайнфельтера;
- кастрационный синдром;
- посторхитный гипогонадизм (постпаротитный, посттравматический);
- гипогонадизм при варикоцеле;
- после лучевых, химических и других внешних воздействий;
- инволюционный.

Приобретенный гипергонадотропный гипогонадизм может протекать с тотальным поражением гормонального и сперматогенного аппарата яичек, но может протекать с изолированным поражением того и другого.

2. Вторичный гипогонадотропный гипогонадизм, врожденный:
 - изолированный идиопатический: тотальный; с изолированным дефицитом ЛГ; с изолированным дефицитом ФСГ;
 - синдром Каллмена;
 - гипофизарный нанизм (карликовость);
 - врожденный пангипопитуитаризм (краниофарингеома);
 - синдром Мэддока приобретенный;
 - адипозогенитальная дистрофия (болезнь Перхкранца–Бабинского–Фрелиха);
 - синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля;
 - синдром Прадера–Вилли;
 - гипогонадизм при гипоталамическом синдроме (в результате травматического, инфекционно-воспалительного или опухоли гипоталамо-гипофизарной области);
 - гиперпролактинемический синдром.
3. Дискореляционный гипогонадизм (при эндокринопатиях и висцеропатии).

II. Экскреторное бесплодие.

1. Экскреторно-токсическое (на почве воспалительной или другой интоксикации придаточных половых желез, семявыносящих путей).
2. Экскреторно-обтурационное (при обтурации семявыносящих путей врожденного или приобретенного генеза, аплазии придатков яичка или семявыносящих протоков, пороках развития, гипо- или эписпадия).

3. Сперматогенный эпителий погибает только при полной обструкции семявыносящих протоков в каком-либо его участке, чаще – при нарушении соединения между яичком и придатком. При частичной обструкции сперматогенез подавлен, но сохранен.

III. Сочетанное бесплодие – это сочетание секреторного и экскреторного компонентов бесплодия:

1. С преобладанием секреторного компонента.
2. С преобладанием экскреторного компонента.

IV. Другие формы:

1. Относительное (нет видимой причины бесплодия в семье ни со стороны мужчины, ни со стороны женщины).
2. Иммунное.
3. При ретроградной эякуляции.
4. При асперматизме.
5. Психогенное.

Наиболее частыми причинами мужского бесплодия являются:

- хронические простатиты – 40,6%;
- варикоцеле – 8,3–21,8%;
- эпидидимит – 10,5%;
- обтурационная аспермия – 6–10%;
- крипторхизм – 4–5%.

11. ЭТАПЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ МУЖЧИНЫ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ И ОЦЕНКА ЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

I этап.

Жалобы, сбор анамнеза, объективное обследование, клинические анализы, анализы секрета простаты и эякулята 2–3-кратно, бактериологическое исследование эксприматов.

II этап.

Парные тесты проводятся обязательно во всех случаях, если количество сперматозоидов в 1 мл эякулята не ниже 5 млн. (Посткоитальный тест: тест контакта спермы с цервикальной слизью прямой и перекрестный; пенетрационный тест прямой и перекрестный).

III этап.

Проводят резервные тесты: определение резистентности, окислительно-восстановительной способности, скорости движения, количества прямо подвижных сперматозоидов, утомляемости спермиев.

IV этап.

Если на I этапе обследования была установлена олигозооспермия тяжелой степени (менее 5–1 млн. в 1 мл) или азооспермия, то проводят: медико-генетическую консультацию, определение полового хроматина и кариотипа, гормональные исследования (Т, ЛГ, ФСГ, Е), биопсию яичек с гистологическим исследованием по показаниям.

Оценка результатов обследования на каждом этапе:

1. Результаты I этапа устанавливают предварительный диагноз бесплодия.

2. Результаты II этапа обследования:

- а) результаты посткоитального теста удовлетворительные – дальнейшее исследование мужчины прекращают;
- б) результаты посткоитального теста неудовлетворительные – проводят тест-контакт спермы с цервикальной слизью и пенетрационный тест прямой и перекрестный;
- в) результаты прямых тестов неудовлетворительные, а перекрестных – удовлетворительные – возможно иммунологическое бесплодие;
- г) результаты прямых и перекрестных тестов неудовлетворительные – ослабление функционального состояния сперматозоидов, показано дальнейшее обследование.

3. Результаты III этапа обследования.

Резервные тесты в пределах нормы, а парные тесты неудовлетворительные – возможные погрешности в постановке теста, плохое качество цервикальной слизи, неправильно определенный день овуляции – необходимо повторить парные тесты.

4. Результаты IV этапа обследования.

При отсутствии в эякуляте сперматозоидов или клеток сперматогенного эпителия после 3-кратного исследования эякулята с центрифугированием его и исследованием осадка – выполняют гормональное исследование и биопсию.

При отсутствии патологических изменений в спермограмме отклонений согласно критериям, достаточно одного исследования. Если обнаружены отклонения в двух анализах эякулята, то рекомендуется дальнейшее андрологическое обследование.

12. ДИАГНОСТИКА МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Диагностика мужского бесплодия основана на комплексной оценке состояния мужской репродуктивной системы и включает в себя клинические и лабораторно-диагностические методы.

Клинические:

- первичный опрос (сбор анамнеза и жалоб);
- общее медицинское обследование;
- урогенитальное обследование;
- обследование терапевтом, сексопатологом (по показаниям).

Лабораторно-диагностические:

- спермограмма;
- определение антиспермальных антител (АсАт);
- MAR-тест;
- определение уровня генерации свободных радикалов;
- цитологическое исследование секрета предстательной железы и семенных пузырьков;
- исследование на ЗППП, в том числе на вирусы;
- бактериологическое исследование эякулята;
- определение гормонального профиля: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона, тестостерона, пролактина, эстрадиола, тиреотропного гормона, гормонов щитовидной железы (трийодтиронин, тироксин), а также антител к пероксидазе тиреоцитов и тиреоглобулину;
- УЗИ простаты и яичек, в том числе доплерометрия сосудов семенного канатика;

- термография органов мошонки (дистанционная или контактная);
- медико-генетическое обследование;
- рентгенологические исследования (исследование черепа, почечная флебография);
- компьютерная томография;
- тестикулярная биопсия (С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, 2009).

12.1. Первичный опрос

Основа обследования пациента с бесплодием – это тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование. Необходимо выяснить, болел ли пациент такими специфическими детскими болезнями, как крипторхизм, постпубертатный орхит, обусловленный эпидемическим паротитом (свинкой), травма или перекрут яичек. Преждевременное половое созревание может указывать на адрено-генитальный синдром, в то время как задержка полового развития – на синдром Клайнфельтера или идиопатический гипогонадизм.

Необходимо уточнить, не было ли влияния диэтилstilbистрола в периоде внутриутробного развития, т.к. это сопровождается увеличением частоты кист придатка яичка и крипторхизма.

Должно проводиться подробное выяснение возможного влияния профессиональных факторов риска, негативных факторов окружающей среды, чрезмерного перегревания или облучения организма. Так, химиотерапия онкологических заболеваний обладает дозозависимым и потенциально разрушительным влиянием на герминогенный эпителий яичек.

Необходимо уточнить, использовались ли препараты, потенциально влияющие на репродуктивный цикл у мужчин: анаболические стероиды, циметидин, спиронолактон. Сульфасалазин и нитрофурантоин могут влиять на подвижность сперматозоидов. Наркотики и чрезмерное употребление алкоголя связывают с уменьшением количества сперматозоидов и гормональными нарушениями.

Иногда риск нарушений репродуктивной функции могут повышать предшествующие терапевтические и хирургические заболевания и их лечение. Ухудшение качества спермы наблюдается у мужчин с неопущением одного из яичек. Предшествующее оперативное лечение, операции на шейке мочевого пузыря или уда-

может стать причиной ретроградной эякуляции или отсутствия эмиссии. Также к ретроградной эякуляции, а в ряде случаев импотенции может приводить диабетическая нейропатия. При оперативном лечении грыжи паховой области возможно повреждение, как семявыносящего протока, так и кровеносных сосудов яичек. У пациентов с фиброзом мочевого пузыря, как правило, отсутствует семявыносящий проток, семенные пузырьки, придаток яичка.

К ухудшению сперматогенеза может приводить любое повышение температуры или общее заболевание. При этом нарушения в эякуляте обнаруживаются в течение трех месяцев после события, т.к. процесс сперматогенеза от начала до формирования зрелых сперматозоидов занимает около 74 дней. Помимо этого, различный промежуток времени необходим для транспорта сперматозоидов по канальцам. Иногда важное значение имеют даже события, произошедшие в предыдущие 3–6 месяцев.

Необходимо обратить внимание на сексуальные привычки человека, такие как регулярность половой жизни, частота эякуляции, использование специальных смазочных средств, а также представление пациента об особенностях овуляторного цикла.

Обязательно выясняется, обследовался и лечился ли пациент ранее по поводу бесплодия; особенности репродуктивной функции в прошлых браках.

Рецидивирующие инфекционные заболевания дыхательных путей и бесплодие у мужчин может быть связано с синдромом цилиарной дискинезии, при котором количество сперматозоидов остается нормальным, но сперматозоиды неподвижны по причине ультраструктурных дефектов. Синдром Картагенера – распространенный вариант синдрома цилиарной дискинезии характеризуется хроническими бронхоэктазами, синуситами, situs inversus и нарушением подвижности сперматозоидов. При синдроме Янга, также связанном с заболеваниями легких, ультраструктура ресничек не нарушена, но отток спермы из эпидидимиса затруднен вследствие сгущения спермы. При обследовании для этих пациентов характерна азооспермия.

Утрата полового влечения, сопровождаемая головными болями, нарушением зрения и галактореей может указывать на опухоль гипофиза.

Другие заболевания, приводящие к бесплодию, включают патологию щитовидной железы, эпилепсию, заболевания печени. Интересно, что сама по себе эпилепсия не является причиной бес-

плодия, но ее обычное лечение дилантином (фенитоин) влияет на репродуктивную функцию. Прием дилантина приводит к снижению секреции ФСГ.

Хронические системные заболевания, такие как заболевания почек или серповидно-клеточная анемия сопровождаются нарушениями репродуктивного гормонального фона.

Таким образом, собирая анамнез у пациента с бесплодием, необходимо выяснить следующие вопросы:

- Возраст.
- Продолжительность брака, в том числе без предохранения от беременности.
- Профессия.
- Влияние красок, химикатов, ядов, различных видов излучения.
- Перенесенные инфекционные болезни (паротит, орхит, тифы, малярия, бруцеллез, венерические заболевания, сепсис и др.).
- Перенесенные болезни (гепатит, цирроз печени, хроническая пневмония, хроническая почечная недостаточность, бронхоэктазы).
- Перенесенные операции на половых органах (водянка яичка, варикоцеле, пахово-мошоночная грыжа, по поводу крипторхизма и др.).
- Прием лекарственных препаратов (нитрофуранов, сульфаниламидов, аминогликозидов, цефалоспоринов, гормонов, цитостатиков и др.).
- Травмы головного или спинного мозга, травмы яичек.
- Психические травмы.
- Заболевания эндокринных органов (диабет, тиреотоксикоз и др.).
- Наследственные болезни.
- Перенесенные заболевания мочеполовой системы (эпидидимит, простатит, везикулит, уретрит хламидийной, уреаплазменной, микоплазменной, бактериальной, смешанной этиологии).
- Голодание, недостаточное питание.
- Образ жизни (сидячий, подвижный).
- Беременности у жены и наличие детей вообще (до брака и вне брака).
- Использование противозачаточных средств (пероральных).
- Возраст начала пубертата.
- Возраст первой поллюции.

- Возраст начала половой жизни.
- Состояние половой функции (выраженность либидо, характер эрекции, частота половых сношений, их продолжительность, есть ли семяизвержение, характер оргазма).

12.2. Общее медицинское обследование

Во время обследования особое внимание должно быть обращено на телосложение (признаки инфантилизма, гиноидный, евнухоидизма – нарушение половой дифференцировки тела), на выявление признаков гипогонадизма. Как правило, при осмотре это обнаруживается как недоразвитие вторичных половых признаков, евнухоидное телосложение (размах рук на два вершка больше роста, отношение верхней части тела (от наивысшей точки до лобка) к нижней части тела (от лобка до пола) меньше 1. Определяется разница между шириной плеч и таза (в норме 10–12 см, при дефиците андрогенов – менее 9 см), трохантерный индекс (отношение роста к длине ноги к *troch. major*) в норме 1,93–1,97; при дефиците андрогенов менее 1,92 см. При недостаточности андрогенов в пубертатном периоде длина конечностей преобладает над длиной туловища. Необходимо обращать внимание на распределение волос и жира. При гипогонадизме недостаточно выраженное оволосение по мужскому типу (подмышечное, лобковое, на лице и теле в сочетании с недостаточным ростом волос на висках).

Характерный признак феминизации – гинекомастия. У мужчин с врожденным гипогонадизмом часто встречаются такие дефекты, как анозмия, нарушение цветовосприятия, мозжечковая атаксия, заячья губа, незаращение твердого неба. Гепатомегалия может сопровождаться нарушением метаболизма гормонов.

Осмотр шеи помогает исключить увеличение щитовидной железы, сосудистые шумы или бугристость, связанные с заболеванием щитовидной железы. Обращают внимание на наличие варикозного расширения вен на ногах. Неврологическое обследование обязательно включает определение полей зрения и рефлексов.

Также необходимо обратить внимание на инфантилизм гонад: небольшие размеры полового члена, яичек и предстательной железы, слаборазвитую мошонку. Определяют развитие полового члена (размеры, нет гипо- или эписпадии, развитие крайней плоти, наличие фимоза, характер наружного отверстия урет-

мошонки (размеры, степень отвисания, выраженность или отсутствие складчатости и пигментации, выпячивание грыжи, варикоцеле). У некоторых пациентов заметно недостаточное развитие мышечного развития и массы тела.

12.3. Урогенитальное обследование

Важный этап обследования – тщательное обследование яичек. В норме размеры яичек в среднем составляют 4,5 см в длину и 2,5 см в ширину со средним объемом около 20 см³. Масса яичка составляет у взрослого 15–19 г при плотности 1,038. Правое яичко обычно на 10% больше левого. Каждая долька яичка содержит до 4 семенных канальцев, общая длина которых составляет от 300 до 980 метров. Средний диаметр канальцев 180 мкм. Соотношение числа клеток Сертоли и половых клеток составляет у здоровых мужчин 1:13. К поддерживающим структурам яичка относят капсулу, задняя утолщенная часть которой является средостением, и фиброзные септы, разделяющие орган на 250 долек (О.Л. Тиктинский и соавт., 1985; А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997).

Объем яичка менее 15 мл – свидетельство гипотрофии, меньше 6 мл – признак атрофии. Консистенция яичек: напряженные, эластичные, чувствительные – признак хорошего сперматогенеза. Мягкие, вялые, нечувствительные – признак нарушенной центральной регуляции функции яичек; плотные – признак первичного нарушения функций яичек. Для определения размеров яичек можно воспользоваться орхидометром или линейкой. При повреждении семявыносящих протоков до периода половой зрелости яички имеют небольшие размеры и уплотнены; в то время как при повреждении во взрослом возрасте размеры яичек уменьшены, но консистенция остается мягкой.

Содержимое мошонки необходимо тщательно пропальпировать у пациентов, как в вертикальном, так и в горизонтальном положениях. При отсутствии яичка или яичек необходимо выполнять пальпацию лежа и стоя, в покое и при напряжении, пальпацию пахового канала. Необходимо определять состояние наружного пахового кольца, наличие или отсутствие пахово-мошоночной грыжи.

Необходимо провести пальпацию вен семенного канатика лежа и стоя, в покое и при напряжении (феномен Вальсальвы). Во многих случаях при простом осмотре варикоцеле не удастся увидеть, но при обследовании в положении стоя, либо при проведении

ле часто становится причиной уменьшения размеров левого яичка, поэтому обнаружение разницы в размерах правого и левого яичек должно стать поводом к более внимательному поиску.

При проведении пальпации придатков яичек определяют размеры, консистенцию, чувствительность, спайность с яичком, неоднородность, наличие кист, послевоспалительное утолщение. Отклонения от нормы придатков яичек могут быть следствием перенесенной инфекции и возможного нарушения проходимости придатков. Необходимо пропальпировать оба семявыносящих протока, определить их наличие и толщину, так как примерно у 2% мужчин, обратившихся с проблемой бесплодия, обнаруживается врожденное отсутствие протоков или семенных пузырьков.

Пальпация предстательной железы (серповидная форма – признак андрогенной недостаточности, размеры, поверхность, консистенция, состояние срединной бороздки, чувствительность). При обследовании можно выявить уменьшение размеров предстательной железы у мужчин с недостатком андрогенов или болезненность предстательной железы при инфекционном процессе. Выполняется пальпация семенных пузырьков (не пальпируются в норме, увеличенные, болезненные при воспалении).

Обязательно должны быть выявлены любые нарушения в строении полового члена: гипоспадия, искривление, фимоз.

12.4. Лабораторно-диагностическое обследование

Спермограмма. Анализ эякулята необходимо проводить несколько раз (3 раза). По одному анализу судить нельзя, так как тяжелая физическая работа, перелеты, алкоголь и др. могут существенно влиять на результат.

Анализ спермы отражает те процессы, которые произошли в яичке за несколько недель до взятия материала. Необходимо время для сперматогенеза, функции придатка, транспорта спермы, созревания, удаления и транспорта по семявыносящему протоку. 75% сперматозоидов эякулята поступает из придатка. Число сперматозоидов в эякуляте зависит от разнородности гамет в придатке яичка и семявыносящих протоках.

Эякулят содержит секрет яичек и придатков (3–5%), секрет семенных пузырьков (50–65%), секрет предстательной железы (30–40%). Пробы, собранные при низкой частоте эякуляции, отражают, прежде всего, размер экстраэпидидимального депо, а не настоящее образование гамет в яичке.

Как правило, основным исследованием в определении мужской фертильности является цитоморфологический анализ эякулята — спермограмма. Выполнение исследования и интерпретация результатов проводятся в соответствии с нормативами ВОЗ (WHO, 2010). Исследование спермы является решающим методом оценки функционального состояния половых желез и фертильности у мужчин. Относительно высокая стабильность показателей сперматогенеза для каждого индивидуума позволяет ограничиться одним анализом спермы при условии нормозооспермии. При патозооспермии анализ спермы выполняют дважды, через 1–3 недели, и с половым воздержанием не менее трех и не более семи дней.

Основными критериями оплодотворяющей способности эякулята являются количество спермиев в 1 мл, процент активно подвижных и морфологически нормальных форм. Для анализа лучше всего использовать образец спермы, полученный методом мастурбации после 3–4 дней воздержания от половой жизни. Также для анализа можно использовать образцы спермы, полученные методом прерванного полового акта или из силиконового презерватива, не содержащего спермициды, вибромассажа полового члена, раздражения спинального эякуляторного центра с помощью ректальных электродов. Исследуют эякулят через 30–40 мин. после его получения. Поэтому лучше всего, если образцы спермы были получены непосредственно в месте проведения исследования. При исследовании важна температура в помещении. Высокая температура приводит к быстрому истощению собственной энергии спермиев, а низкая – к торможению метаболизма, холодная – к шоку спермиев. Исследование проводят при температуре не ниже +20 °С. Помимо погрешностей при проведении исследования в лаборатории, в разных образцах спермы, полученных от одного и того же мужчины, такие показатели, как количество, подвижность и морфология сперматозоидов, могут варьировать. Во многом на такой разброс показателей влияет длительность периода воздержания. С каждым дополнительным днем воздержания (до 1 недели) объем спермы увеличивается на 0,4 мл, концентрация сперматозоидов на 10–15 млн., а общее количество сперматозоидов на 50–90 млн. Подвижность и морфология сперматозоидов не изменяется в течение 5–7 дней воздержания, но при более длительном периоде отмечается снижение подвижности сперматозоидов.

В норме объем эякулята составляет 2–5 мл. Объем менее 1 мл –

семенных пузырьков и семявыносящих протоков. Избыточное количество (более 6–8 мл) сопровождается уменьшением концентрации спермиев.

Запах спермы сравнивают с запахом цветов каштана, что обусловлено наявностью спермина, содержащегося в предстательной железе. Отсутствие этого запаха указывает на отсутствие секрета простаты в эякуляте.

При эякуляции сперма жидкая, но немедленно коагулируется в гель. Затем в течение 5–30 мин. она снова разжижается и дальше остается жидкой. Если сперма не разжижается, то сперматозоиды не способны достичь нормальной подвижности. Повышенная вязкость и наличие слизи в эякуляте снижают скорость движения сперматозоидов. Вязкость возрастает при простатите и везикулите. Определяют вязкость длиной нити от стеклянной палочки или полоски фильтровальной бумаги. В норме вязкость составляет 0,1–0,5 см.

Вязкость и время разжижения спермы зависят от активности протеолитических ферментов полового тракта мужчины. Нарушения вязкости эякулята обусловлены воспалительными процессами в мужских половых органах, алкоголизмом, ферментопатией или могут быть идиопатическими.

Для изучения вязкости и разрежения спермы используется электросперматограф. Получают электрофизическое изображение процесса разжижения спермы.

Для микроскопического исследования спермы используется световая и люминесцентная микроскопия. Световая микроскопия эякулята позволяет определить концентрацию спермы в 1 мл, подвижность сперматозоидов, морфографию эякулята.

Метод люминесцентной микроскопии эякулята позволяет изучить морфологические особенности спермиев, их жизнеспособность, клетки сперматогенеза, состояние ядерного хроматина, его гетерогенность, оценить структурное состояние ДНК и др.

Количество сперматозоидов. Интерпретация результатов спермограммы должна учитывать различия между разными образцами. При оценке спермограммы возможны следующие состояния.

Нормозооспермия – состояние, когда параметры эякулята соответствуют норме.

Азооспермия – нет сперматозоидов, но есть клетки сперматогенеза.

Аспермия – нет сперматозоидов и клеток сперматогенеза.

Олигозооспермия – снижение концентрации сперматозоидов.

Астенозооспермия – состояние, при котором активноподвижных сперматозоидов меньше нормы.

Тератозооспермия – количество сперматозоидов с патологическими головками превышает норму.

Олигоастенотератозооспермия (синдром ОАТ) – комбинация вышеуказанных симптомов.

При резко выраженных случаях синдрома ОАТ (<1 млн. сперматозоидов/мл), как и при азооспермии, чаще наблюдается обструкция мужского полового тракта и генетические отклонения.

С помощью стандартных критериев ВОЗ, таких, например, как концентрация сперматозоидов, их подвижность и морфология, не всегда возможна точная оценка оплодотворяющей способности сперматозоидов (L. Simon, G. Brunborg, M. Stevenson et al., 2010). Зачастую анализ спермы просто указывает на наличие определенных отклонений в показателях, что связано с необходимостью проведения дальнейшего углубленного обследования пациента (K. Hwang, J.W. Weedon, D.J. Lamb, 2010). Дальнейшее андрологическое обследование показано, только если выявлены отклонения, по крайней мере, в двух анализах спермы (табл. 2).

По данным ВОЗ сперма считается фертильной, если нижняя граница концентрации спермиев в 1 мл эякулята не менее 15 млн.,

Таблица 2

Нормальные показатели спермограммы согласно критериям ВОЗ (согласно критериям Kruger и Menkfeld)

Объем	≥2, 0 мл
pH	7,0 – 8,0
Концентрация сперматозоидов	≥20 млн/мл
Общее количество сперматозоидов	≥40 млн/эякулят
Подвижность	≥50% с прогрессивной подвижностью или 25% с высокой подвижностью в течение 60 мин. после эякуляции
Морфология	≥14% с нормальной формой и размерами
Лейкоциты	<1 млн/мл
Тест Immunobead	<20% сперматозоидов с фиксированными частицами
MAR-тест (смешанная антиглобулиновая реакция)	<20% сперматозоидов с фиксированными частицами

но при условии наличия активно подвижных сперматозоидов не менее 70% и не более 30% патологически измененных форм. Следует отметить, что в ряде случаев, несмотря на значительные отклонения от нормативов, фертильность может сохраняться и, наоборот, при «нормозооспермии» и исключенном женском факторе беременность не наступает (Г.Т. Сухих, В.А. Божедомов, 2009; Э.А. Трещенков, С.Г. Жабин, И.И. Павленко, 2010).

Подвижность сперматозоидов. Оплодотворяющая способность спермы зависит преимущественно от подвижности сперматозоидов (Н. Zhanq и соавт., 1996). Воспалительные же заболевания снижают их подвижность (Е. Jr. Sabaneq и соавт., 1995).

Следует помнить, что подвижность сперматозоидов, скорость движения и направленность миграции – разные критерии и подпадают под разные оценки.

Предложены автоматизированные и объективные методики оценки подвижности сперматозоидов: множественная фотографическая экспозиция использования лазерного луча; трехцветная фотография, скоростная микросъемка спектрофотометрия; лазерное сканирование; таймерное фотографирование; компьютерный анализ. Изучают также морфометрию головок спермиев, что позволяет судить об их структурной патологической перестройке. При хроническом простатите, орхоэпидидимите, осложненных бесплодием, отмечено уменьшение головки спермиев по сравнению с нормой.

Различают такие виды движения спермиев в эякуляте:

- а) прямолинейное поступательное движение со спиральным вращением вокруг своей оси; характерно для нормальных, здоровых сперматозоидов;
- б) маневренное движение (круговое прогрессивное). Сперматозоиды вращаются вокруг своей головки или по небольшому кругу;
- в) колебательное, местное движение, есть движение хвоста, но не происходит перемещения сперматозоидов.

Подвижность оценивается: по 5-балльной системе: 0 – отсутствие движения; 1 – плохая; 2 – средняя; 3 – хорошая; 4 – отличная. В норме подвижность 70%–80% спермиев должна соответствовать оценкам 3 и 4.

Вероятность оплодотворения снижается с уменьшением количества хорошо подвижных спермиев в эякуляте. Наличие слизи в эякуляте затрудняет движение спермиев. Чем продолжительнее жизнь спермиев (в норме 18–20 ч), тем выше их способность к оплодотворению.

Для установления продолжительности движения спермиев и определения индекса их выживаемости подсчитывают количество подвижных сперматозоидов через 3, 6 и 24 часа.

При нормальном сперматогенезе через 3 часа число спермиев, движущихся, уменьшается на 7%, через 6 часов – на 15%, через 24 часа – только 10% спермиев продолжают двигаться у каждого второго мужчины. Чем глубже поражение сперматогенеза, тем меньше продолжительность движения спермиев.

Агглютинация спермиев. В норме сперматозоиды имеют отрицательный электрический заряд, благодаря чему не происходит столкновение и слипание в густом эякуляте.

Сдвиг pH в кислую сторону снижает электрический заряд спермиев и вызывает их агглютинацию. Агглютинация спермиев может быть признаком аутоиммунных реакций в организме больного.

Различают следующие степени агглютинации: слабая (+) – (единичные сперматозоиды склеенные); средняя (2+) – склеенные около 50% спермиев только головками; сильная (3+) – 50% спермиев склеенные головками и хвостами; массовая (4+) – склеенные почти все сперматозоиды.

Агглютинация спермиев наблюдается при воспалительных заболеваниях половой сферы с изменением pH, накоплением молочной кислоты аутоиммунизации организма антигенами тестикулярного происхождения (в норме менее 10%).

Морфография эякулята. Состоит из спермограммы и цитограммы. При нормозооспермии в эякуляте находят 5–24% (в среднем 9%) морфологически измененных спермиев. В цитограмме указывают наличие клеточных и неклеточных элементов.

Клеточные элементы: сперматогонии, сперматоциты, сперматиды. Спермиофаги – гигантские клетки – обнаруживают в эякуляте с большим количеством клеток сперматогенеза. Спермиофаги появляются при длительном половом воздержании или обтурации семявыносящих путей. Клетки сперматогенеза (сперматоциты, сперматиды, сперматогонии, клетки Сертоли) при нормозооспермии составляют до 10%. При патологических состояниях они совсем отсутствуют или их количество резко возрастает. Юных форм должно быть не более 2%, старых – до 4%. Лейкоциты – в нормальной сперме единичные лейкоциты 1–10 млн. в 1 мл эякулята (в среднем $3,5 \pm 0,5 \times 10$ в 1 мл).

Повышенное количество лейкоцитов наблюдается при воспалительных процессах придаточных половых желез. Эпителиаль-

зматического эпителия уретры. При уретритах находят клетки многослойного эпителия с ладьевидной ямкой. При отсутствии обтурации семявыносящих протоков в эякулят могут попадать единичные полигональной формы клетки эпителия придатка яичка, реже появляются эпителиальные клетки Сертоли. Эритроциты – в норме не определяются. Появляются при воспалительных процессах в придаточных половых железах.

Неклеточные элементы. Липоидные тельца – мелкие, блестящие зерна – продукт секреции простаты. В нормальном эякуляте их много и они придают ему опалесцирующий вид. При хроническом простатите их количество уменьшено.

Кристаллы Бетхера – бесцветные, удлиненной или звездчатой формы. Образуются в охлажденной сперме из спермина и фосфата. При аспермии количество их увеличивается. Амилоидные тельца – овальной формы со слоистым строением. В норме не встречаются. Появляются при застойных явлениях в простате.

Данные спермограммы при бесплодии у мужчин отражают снижение оплодотворяющей способности сперматозоонов, что выражается в:

- уменьшении объема эякулята;
- изменении цвета, который приобретает сероватый оттенок;
- запах становится гнилостным, различной степени выраженности;
- pH спермы повышается;
- время разжижения повышается;
- вязкость увеличивается;
- отмечается значительный объем слизи;
- количество сперматозоонов в 1 мл эякулята уменьшается;
- коэффициент подвижности сперматозоонов уменьшается;
- количество подвижных сперматозоонов непосредственно после забора уменьшается;
- количество слабоподвижных и неподвижных форм увеличивается;
- уменьшается количество морфологически нормальных сперматозоонов;
- чаще встречаются формы с умеренной девиацией головки – изменения структуры головки выражаются в гипер- либо гипоцефалии, изменении формы головки, которая выглядит конусовидной, отсутствии апикального сегмента или его деформаций в виде кратеров, с вакуолизацией ядерного хроматина;

- содержание морфологически нормальных форм уменьшается;
 - содержание сперматозоонов с патологией шейки увеличивается;
 - увеличивается количество сперматозоонов с патологией хвоста (закрученной формы, реже – сломанным или удвоенным хвостом);
 - увеличивается количество сперматозоонов со смешанной патологией;
 - повышается количество клеток сперматогенеза;
 - увеличивается количество лейкоцитов;
 - уменьшается количество лецитиновых зерен;
 - дыхательная способность сперматозоонов уменьшается.
- Наступают изменения в биохимических параметрах эякулята:
- уменьшается через 1, 3 и 5 часов после забора содержание фруктозы;
 - фруктолиз уменьшается;
 - содержание лимонной кислоты уменьшается;
 - появляется спермагглютинация от (+) до (+++);
 - индекс Фарриса снижается (табл. 3).

В 2010 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) внесла новые изменения в референсные значения показателей эякулята, изменив методику его обработки и исследования. В последнем, 5-м издании «WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen», изменены нормы количества и подвижности сперматозоидов, количества нормальных форм сперматозоидов. Так, например, упразднена классификация подвижных спермиев: по группам a, b, c, d. Вместо этого предлагается классификация сперматозоидов с прогрессивным движением, непрогрессивным движением и неподвижные (табл. 4).

Если в соответствии с критериями ВОЗ показатели эякулята находятся в пределах нормативных показателей, то достаточно выполнения 1 исследования эякулята. Если имеются отклонения от нормы по крайней мере 2 показателей, то это является показанием к обследованию у андролога.

Важно различать следующие понятия для описания отклонений от нормативных показателей эякулята:

- олигозооспермия: < 15 млн. сперматозоидов в 1 мл;
- астенозооспермия: < 32% подвижных сперматозоидов;
- тератозооспермия: < 4% сперматозоидов нормальной формы.

Нарушения объема эякулята. Нормальным считается объем

Таблица 3

**Оценка оплодотворяющей способности эякулята больных
эксреторно-токсическим бесплодием**

Исследуемые параметры и единицы измерения	Больные бесплодием
Объем (мл)	↓ Уменьшается
pH	↑ Увеличивается
Время разжижения (мин.)	↑ Увеличивается
Вязкость (см)	↑ Увеличивается
Количество сперматозоонов в 1,0 мл (млн.)	↓ Уменьшается
Количество сперматозоонов во всем эякуляте	↓ Уменьшается
Коэффициент подвижности (баллы)	↓ Уменьшается
Количество живых сперматозоонов (%)	↓ Уменьшается
Морфологически нормальных сперматозоонов (%)	↓ Уменьшается
С патологией головки (%)	↑ Увеличивается
С патологией шейки (%)	↑ Увеличивается
С патологией хвоста (%)	↑ Увеличивается
Со смешанной патологией (%)	↑ Увеличивается
Количество клеток сперматогенеза (%)	↑ Увеличивается
Количество лейкоцитов (абсолютное число)	↑ Увеличивается
Подвижных сперматозоонов после забора (%)	↓ Уменьшается
Подвижных через 1 час (%)	↓ Уменьшается
Подвижных через 3 часа (%)	↓ Уменьшается
Подвижных через 6 часов (%)	↓ Уменьшается
Дыхательная способность сперматозоонов (мин.)	↓ Уменьшается
Биохимическое исследование: фруктоза (мкмоль/л)	
через 1 час	↓ Уменьшается
через 5 часов	↓ Уменьшается
Фруктолиз	↓ Уменьшается
Лимонная кислота (мкмоль/л)	↓ Уменьшается
Спермагглютинация	От (+) до (+++)
Индекс Фарриса	↓ Уменьшается

знаков воспалительного процесса в предстательной железе и семенных пузырьках (G. Ahlqren и соавт., 1995; А.А. Николаев и соавт., 1998; А.А. Николаев и соавт., 1998).

Гиперпролактинемия непосредственно является причиной уменьшения объема эякулята (Гладкова А.И. и соавт., 1989).

Нарушения количества сперматозоонов. У бесплодных мужчин отмечается олигозооспермия I–III степеней, уменьшается количество активноподвижных спермиев, отмечается агглютинация в 11–29% случаев, отмечают агглютинацию в 50% случаев (С.Н. Калинина и соавт., 1997; И.И. Горпинченко, С.М. Гибнер, 2000).

Таблица 4

**Нижняя граница стандартных показателей эякулята,
согласно рекомендациям ВОЗ 2010 г.**

Критерии ВОЗ, 2010	Нижняя граница показателя
Объем эякулята, мл	1,5 (1,4–1,7)
Общее количество сперматозоидов (10^6 в эякуляте)	39 (33–46)
Концентрация сперматозоидов (10^6 в мл)	15 (12–16)
Подвижность – поступательные (категория а) и непоступательные движения (категория в), %	40 (38–42) и более подвижных сперматозоидов (категория а+в)
Сперматозоиды с поступательным движением, %	32 (31–34)
Жизнеспособность (количество живых сперматозоидов, %)	58 (55–63)
Морфология – нормальные формы, %	4 (3–4)
рН	> 7,2
Пероксидаза-позитивные лейкоциты (10^6 /мл)	< 1
MAR-тест – подвижные сперматозоиды, покрытые антителами, %	< 50
Тест на иммуногенность подвижных сперматозоидов с адгезированными частицами, %	< 50
Содержание цинка в эякуляте, нмоль/эякулят	≥ 2,4
Содержание фруктозы в эякуляте, нмоль/эякулят	≥ 13
Содержание нейтральной α -глюкозидазы в эякуляте, мЕД/эякулят	≥ 20

Предрасположенность к олиго-, астено- и тератозооспермии может быть обусловлена генетически (N. Moosani и соавт., 1995).

Тератозооспермия коррелирует с нарушением подвижности сперматозоонов.

Нарушения рН эякулята. Происходит сдвиг рН эякулята в щелочную сторону (К.Р. Галькович, Д.Ю. Соснин, 1997).

Нарушения подвижности сперматозоонов. При бесплодии снижаются показатели двигательной активности сперматозоонов. (А.И. Неймарк и соавт., 1998).

Наибольшее влияние на нарушение подвижности сперматозоонов оказывают нарушения структуры их головки (A.N. Matschulat, C. Schirren, 1989).

Считается, что фертильность больше обусловлена подвижностью, а не количеством сперматозоонов (B. Bruno et al, 1986).

Неясно, почему утомляемость сперматозоонов и изменение характера их движения под влиянием различных видов возбудителей неодинаковы (И.Ф. Юнда, 1989).

Нарушения структуры сперматозоонов. Нередко происходит увеличение количества морфологически измененных форм и снижение активности сперматозоонов. Хламидии могут прикрепляться к мембране сперматозоонов в области головки, шейки и проксимального отдела хвоста (Г.Ф. Романенко и соавт., 2000).

Морфофункциональное качество головки сперматозоонов имеет наибольшее значение для его оплодотворяющей способности (И.М. Порудоминский, 1964; С.А. Каган, 1969; Ф.И. Стехун, 1983; А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997).

В хвосте сперматозоонов содержится селенопептид с молекулярной массой 17 000 kD (H.I. Calvin, 1978; А.А. Николаев и соавт., 1998;), который имеет значение при сборке хвоста сперматозоона за счет ассоциации с митохондриальной мембраной. Увеличение содержания патологических форм сперматозоонов и сниженное содержание подвижных сперматозоонов объясняется замещением селена в селенопептиде – серой (А.А. Николаев и соавт., 1998).

Лейкоцитоспермия. Лейкоцитоспермия может присутствовать в эякулятах мужчин с необъяснимым бесплодием и нормальными показателями спермы (Е.Ф. Branigan и соавт., 1995).

Спермагглютинация. Явления агглютинации сперматозоонов можно объяснить результатом воспалительных явлений и изменения химизма клеточных мембран сперматозоонов вследствие токсического их поражения (И.М. Порудоминский, 1964; С.А. Каган, 1969; В.И. Шаповал и соавт., 1989).

Нарушения биохимических показателей эякулята. Аскорбиновая кислота, в качестве антиоксиданта, положительно коррелирует с нормозооспермией (J.J. Thiele и соавт., 1995).

Найдена отрицательная корреляция между i-интерфероном (i-INF) и концентрацией сперматозоонов, их морфологией и подвижностью. Результаты подтверждают необходимость присутствия i-интерферона в семенной плазме (R. Paradisi и соавт., 1996).

Роль микроэлементов в оценке оплодотворяющей способности эякулята. Установлена роль микроэлементов в формировании оплодотворяющей способности сперматозоонов (Г.В. Максимюк и соавт., 2000).

Содержание железа снижено в эякулятах с рН от 7,2 до 7,8. При некроспермии повышается средний уровень негемового ферро-

протеина – скаферрина (СФ), что при воспалительном процессе приводит к агглютинации и даже агрегации сперматозоонов (А.А. Николаев и соавт., 1998).

Обязательно содержание основных белков предстательной железы и цинка (G. Ahlqren и соавт., 1995; А.А. Николаев и соавт., 1998).

Магний необходим для окислительного фосфорилирования в митохондриях, образования АТФ и является регулятором клеточного роста, поддерживает запас пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК и РНК (К.Р. Галькович, Д.Ю. Соснин, 1997).

Важно содержание ионов Са, Na, К (Г.В. Максимьюк и соавт., 2000).

Установлено необходимое содержание селена, микроэлементов и витамина Е в плодовой сперме (D. Vezina и соавт., 1996).

Одновременное снижение специфического термостабильного а-гликопротеина свидетельствует о поражении железистой ткани везикул и угнетении функции тестикул.

Наступает нарушение количества и качества липидов (В.М. Маргитич и соавт., 2001).

В настоящее время разработан компьютерный метод оценки спермы человека (F.R. Parikh, 1996; В.Н. Лесовой и соавт., 2000;).

Определение антиспермальных антител (АсАт). Антигены содержатся в спермиях и семенной жидкости. Существуют антитела: сперматоагглютинирующие, сперматоиммобилизирующие, сперматотоксичные. Иммунологическое исследование позволяет выявить антиспермальные антитела. Для их определения применяется радиоиммунный анализ, твердофазный иммуноферментный анализ и иммуноглобулиновый тест на полиакриловых микросферах.

Определение резистентности сперматозоидов:

- а) определение устойчивости сперматозоидов по отношению ко времени путем установления продолжительности движения спермиев через 3, 6 и через 24 часа;
- б) определение резистентности сперматозоидов по отношению к растворам с различными рН (щелочи и кислоты), а также до 1%-ного раствора натрия хлорида. Сперму разводят в 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 и т.д. раз. После каждого разведения исследуют подвижность сперматозоидов. Их устойчивость выражается степенью разбавления 1%-ным раствором NaCl, при котором прекращается движение спермиев. Резистентность сперматозоидов в норме равна

8000–14 000 (в среднем 12 000). Снижение резистентности спермиев указывает на неполную зрелость спермиев, которое может привести к дисфункции придатков яичка на почве патологических изменений в нем. В норме по мере прохождения через придаток яичка резистентность сперматозоидов обычно увеличивается за счет их созревания;

- в) метод определения резистентности сперматозоидов с использованием 1%-ного фторида натрия – это метод определения общей подвижности гамет в эякуляте.

Оценка дыхательной способности сперматозоидов. Интенсивность дыхания спермиев определяют по времени обесцвечивания метиленового синего, которое наступает после всего растворенного кислорода в сперме. При нормозооспермии интенсивное дыхание протекает в течение 23–75 мин. (в среднем – 47 мин.).

Для определения резервных функциональных способностей используют: время обесцвечивания метиленового синего; снижение подвижности сперматозоидов через 3, 6, 12 сек после эякуляции.

Биологические пробы:

1. Проба на совместимость и пенетрационную способность спермиев (проба Шуварского–Гунериха).

После полового воздержания в течение 4–5 дней жена приходит через 1–2 часа после полового акта. Берут каплю с канала шейки матки и влагалища. При положительной пробе – определяют от 5 до 15 подвижных спермиев и больше. При отрицательной – отсутствие сперматозоидов или их подвижности.

2. Проба Курцрока–Миллера.

Проводится при отрицательной пробе Шуварского–Гунериха в срок предполагаемой овуляции. На предметное стекло помещают капли свежей спермы диаметром 3 мм и такую же каплю слизи. Расстояние между каплями 3 мм. Капли покрывают покровным стеклом. Положительная проба – сперматозоиды проникают через границу слизи. Отрицательная проба – сперматозоиды не проникают через границу слизи.

3. Проба по Буво и Пальмьера. Проводят при отрицательной пробе Курцрока–Миллера:

- а) эякулят мужчины соединяют с секретом шейки посторонней женщины. Если сперматозоиды проникают в секрет, то больная жена;

- б) проводят пробу с секретом жены и спермой другого мужчины. Если сперматозоиды проникают в секрет, то больной муж;
- в) если оба теста дают отрицательный результат, то виноваты в бесплодном браке оба супруга (неполноценность как спермы, так и секрета шейки).

Биохимические исследования спермы. О функциях семенных пузырьков судят по количественному определению: фруктозы, инозита, простагландинов, некоторых белков и ферментов, иммунореактивность пролактина. О функциях предстательной железы судят по уровню: кислой фосфатазы, цитрата (лимонной кислоты) альбумина (в норме $320,6 \pm 5,7$ мг/дл) цинка; магния; кальция. Фруктоза образуется в семенных пузырьках. За счет расщепления фруктозы образуется энергия для спермиев. В норме средняя концентрация фруктозы в эякуляте 14 ммоль /л (12,77–15,50 ммоль/л). При азооспермии концентрация ее повышенная – 22,2 ммоль/л. При недостатке андрогенов – 7 ммол /л. Простагландин Е в норме – 382,5 ммоль/л, образуется в семенных пузырьках, он облегчает внутриматочный пассаж сперматозоидов. При олигоспермии независимо от его степени наблюдается снижение уровней простагландинов Е и F2. Общее количество белка в норме $42,2 \pm 2,6$ г/л. При азооспермии общее количество белка и скорость протеолиза снижаются. При нарушении подвижности и жизнеспособности сперматозоидов уровень альфа-2-микроглобулина повышается. ДНК в норме – $4,1 \pm 0,42$ мг/г. При олигозооспермии – $1,18 \pm 0,17$ мг/г. При тератозооспермии – $2,5 \pm 0,19$ мг/г. РНК в норме – $4,9 \pm 0,46$ мг г. При олигозооспермии – $4,8 \pm 0,68$ мг/г. При тератозооспермии – $5,9 \pm 1,0$ мг/г. Соотношение РНК / ДНК в норме – 1,19; при олигозооспермии – 2,66; при тератозооспермии – 2,36. Трансферрин в норме – $0,656 \pm 0,101$ г/л. При азооспермии – снижается до $0,144 \pm 0,018$ г/л. L-карнитин – маркер нормального функционирования яичка и семенных пузырьков служит индексом андрогенизации. L-карнитин необходим для переноса жирных кислот, которые служат в качестве источника энергии, через мембрану сперматозоидов. Придаток яичка производит 94% свободного карнитина, остальные синтезируют семенные пузырьки. В эякуляте в норме его содержится 0,47 ммоль/л, при азооспермии – 0,25 ммоль/л. Ферменты семенной жидкости: фосфатаза – в норме $14,3 \pm 1,7$ мкмоль/л на 1 мг белка; лактатдегидрогеназа – в норме $0,54 \pm 0,06$ мкмоль/л; малатдегидрогеназа – в норме $0,19 \pm 0,04$ мкмоль/л на 1 мг белка. Протеолитические ферменты: гиалуронидаза – ее активность на-

ходится в прямой зависимости от концентрации сперматозоидов: 34,0–48,5 мкг/мл в эякуляте, 14,6–150,0 мкг/мл в спермоплазме; акрозин – его содержание в норме – $1,8 \pm 0,2$ мг/мл; при олигозооспермии – $1,77 \pm 0,36$ мг/мл; при тератозооспермии – $0,99 \pm 0,15$ мг/мл; при астенотератозооспермии – $0,89 \pm 0,16$ мг/мл. Трансаминаза глутаминощавелевоуксусной кислоты, амилаза образуются в яичках и простате. Также определяется содержание гамма-глутаминтрансферазы, пептиламинотрансферазы, карнитинацетилтрансферазы, протеинкарбоксиметилазы, альфа-1,4-глюкозидазы.

При олигозооспермии снижена активность амилазы, фумаразы, карнитинацетилтрансферазы, кислых катепсин, повышенная активность щелочной рибонуклеазы.

При секреторном бесплодии присутствует резкое снижение активности малатдегидрогеназы и повышение активности лактатдегидроколагеназы.

При экскреторном бесплодии наблюдается повышение активности лактатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы, снижение активности кислой фосфатазы. При снижении числа сперматозоидов снижена активность трансаминазы глутаминощавелевоуксусной кислоты, амилазы, фумаразы, арнитинацетилтрансферазы, протеинкарбоксиметилазы, однако повышенная активность щелочной рибонуклеазы.

При болезни Рейтера нарушаются взаимоотношения сывороточных протеолитических ферментов и их специфических ингибиторов, следствием является извращение спектра свободных аминокислот (А.Л. Бакулев и соавт., 2000). Можно предполагать компенсаторное повышение активности энзимов в ответ на снижение фруктозы у больных с простатовезикулитом при наличии уреаплазменной и хламидийной инфекции (А.И. Неймарк и соавт., 1997, 1998).

Возможно, ЩФ способствует разжижению эякулята, при этом α -амилаза обеспечивает энергетический субстрат. Кроме того, продукты, образующиеся в ходе гидролиза при участии α -амилазы – могут увеличить щелочность среды, что необходимо при попадании эякулята в кислую среду влагалища (А.А. Николаев и соавт., 1998). У бесплодных мужчин в эякуляте уменьшается содержание белков – фибронектина и трансферрина (M.L. Anapliotou et al, 1995), а также установлены изменения биохимических параметров крови – почечного и печеночного комплексов (W. Eqqert-Kruse и соавт., 1996).

Одним из вспомогательных методов, позволяющих совершенствовать лабораторную диагностику хронических воспалительных

заболеваний мужских половых органов, является количественная оценка содержания в эякуляте белков: лактоферрина (ЛФ), который есть маркером предстательной железы, α -микроглобулина фертильности (АМГФ) – маркера семенных пузырьков, специфического термостабильного α -гликопротеина (СТАГ) – маркера тестикул (К.Р. Галькович, Д.Ю. Соснин, 1997). Дифференцировка этиологически значимых микроорганизмов от представителей нормофлоры или контаминатов должна основываться на выявлении у бактериальных культур качественных характеристик, ассоциирующих с патогенными штаммами (М.Д. Кузьмин и соавт., 1998). Показана возможность использования определения α -амилазы, щелочной фосфатазы, креатининкиназы, γ -глутамилтрансферазы, общей лактатдегидрогеназы-1 для оценки состояния мужского репродуктивного тракта (А.А. Николаев и соавт., 1998).

Лизосомальные ферменты играют важную роль в поддержании физиологических процессов в тканях: бета-галактозидазы – в норме $0,22 \pm 0,016$ ммоль П-нитрофенола на 1 мг белка за 1 час; катепсина – в норме $4,28 \pm 0,47$ ммоль тирозина на 1 мг белка за 1 час; кислая фосфатаза – в норме 2470 ± 250 ммоль П-нитрофенола на 1 мг белка за 1 час. При олигоспермии активность кислой фосфатазы не меняется, бета-галактозидазы имеет тенденцию к повышению, а катепсина снижены в 1,9 раза.

Аденозинфосфат (АТФ, АДФ, АМФ) – основные энергетические генераторы живых клеток. Определение аденозинфосфатов – это количественный метод оценки нарушения подвижности спермиев. Концентрация АТФ в 1 мл эякулята коррелируется с концентрацией сперматозоидов, числом подвижных форм, способностью их двигаться против силы тяжести, служит количественным методом оценки оплодотворяющей способности сперматозоидов.

Хемолюминесцентное определение концентрации АТФ в эякуляте позволяет измерить обмен транспортного аппарата, направляет и является косвенным методом определения жизнеспособности и активности спермиев.

Лимонная кислота в сперме является количественным опосредованным показателем функции яичек. В норме ее содержание 22–30 ммоль/л. При хроническом простатите ее содержание снижается.

В сперме обнаружено более 40 микроэлементов. Важнейшие из них – ионы кальция и цинка. Ионы кальция участвуют в регуляции подвижности сперматозоидов. Наиболее высокая их концен-

держание 2080 ммоль/л. Содержание цинка в спермоплазме зависит от концентрации андрогенов. При бесплодии отмечается повышение концентрации ионов Zn, K, Mg, Al, Si, Mg, олова и снижение концентрации ионов Na, Ni, Se.

Содержание витамина Е в эякуляте в норме 160 – 290 нг/мл, при патоспермии – 54–122 нг / мл, при азооспермии – следы.

Неэтерифицированные жирные кислоты 0,31 ммоль/л, что соответствует норме. Триглицериды в норме 0,187 ммоль/л, при азооспермии – менее 0, 83 ммоль/л.

Содержание гормонов в спермоплазме. Концентрация тестостерона в норме – 0,235 нмоль/л. Тестостерон и 5-альфа-дигидротестостерон предотвращают преждевременную капацитацию сперматозоидов до достижения ими локуса оплодотворения. Пролактин производится в семенных пузырьках, яичках и придатках. Концентрация в норме – 7,8 ЕД / л, при олигозооспермии эти показатели снижены.

Проблема диагностики мужского бесплодия остается сложной, особенно в случаях с незначительными изменениями в спермограмме (А.П. Савельева, 2002). Наиболее распространенной патологией мужской репродуктивной функции является состояние субфертильности. Определение у мужчин состояния субфертильности основано на исследовании преимущественно морфологических характеристик эякулята (А.П. Савельева, 2002; Э.А. Трещенков, С.Г. Жабин, И.И. Павленко, 2010). Показатели спермограммы таких мужчин занимают промежуточные (пограничные между нормой и патологией) значения, их не удастся однозначно отнести ни к фертильным, ни к инфертильным (А.А. Николаев, Д.Л. Луцкий, 1998).

При отсутствии спермы и наличии оргазма исследуют осадок посторгазменной мочи для выявления в ней сперматозоидов. Их наличие свидетельствует о ретроградной эякуляции (ложный асперматизм). Косвенными признаками, указывающими на инфекцию гениталий, являются изменение нормального объема спермы, нарушение подвижности и агглютинация сперматозоидов, наличие повышенного количества лейкоцитов в эякуляте, отклонения в биохимических показателях спермы и половых желез.

Цитологическое исследование секрета предстательной железы. В норме секрет простаты содержит 6–8 лейкоцитов и достаточное количество лецитиновых зерен. Для дифференциальной диагностики хронического простатита и уретрита исследуют первую порцию мочи (5–10 мл) на предмет содержания лейкоцитов, а после почти полного освобождения пациентом мочевого пузы-

ря и последующего массажа предстательной железы исследуют секрет простаты и снова 5–10 мл мочи.

Определение характера кристаллизации секрета простаты. Это метод косвенной оценки эндокринной функции яичек. На обезжиренное предметное стекло наносят каплю секрета простаты и высушивают при комнатной температуре. Затем добавляют каплю изотонического раствора хлористого натрия и снова высушивают при комнатной температуре. Картину нормального письма папоротника обозначают как (+++), различные степени нарушения структуры кристаллов до их отсутствия (++) (+) (-) оцениваются как разные степени андрогенной недостаточности.

Микробиологические исследования. При наличии уретрита, простатита, везикулита, эпидидимита проводят бактериологические исследования мочи, секрета простаты, соскоба со слизистой уретры, уретральных выделений, спермы.

Лабораторные тесты определения андрогенной недостаточности:

1. Измерение объема эякулята после 3–4-дневного содержания. В норме 2–5 мл менее 1 мл – признаки гипоандрогения.
2. Определение содержания лимонной кислоты в сперме. В норме – 22,5–30 ммоль/с. Уменьшение – признак гипоандрогения.
3. Определение характера кристаллизации секрета предстательной железы.

Гормональные исследования:

1. Биохимические методы определения экскреции тестостерона с мочой. Метод Т.П. Безверхая (норма $352 \pm 51,9$ нмоль/сутки).
2. Определение общих нейтральных 17-кетостероидов в суточной моче. Норма 49,9 мкмоль/сутки (13–65 мкмоль/сутки).
3. Определение общих эстрогенов по Иттриху. Норма 23,9–68,6 мкмоль/сутки.
4. Радиоиммунологические методы определения половых и гонадотропных гормонов в крови. Норма: тестостерон (Т) – 1,3–10,2 нг/мл. Эстрадиол. (Е2) – <55 пг/мл. Лютропин (ЛГ) – 1–10 МЕ/л. Фоллитропин (ФСГ) – 1–8 МЕ/л. Пролактин (ПРЛ) – 3,6–13,4 нг/мл.
5. Иммуноферментный метод определения гормонов в крови. Норма: Т – 3,0–12 нг/мл; Е2 – 3,7–217,05 пг/мл; ЛГ – 1,08–8,34 мМЕ/мл; ФСГ – 1,5–5,84 мМЕ/мл; ПРЛ – 2,8–13,7 нг/мл.
6. Определение резервной функции яичек с помощью хорио-гониновой пробы.

Уровень эндокринной патологии у мужчин с бесплодием выше, чем в общей популяции, но все же случается нечасто. Для выявления эндокринных нарушений и уточнения генеза бесплодия в крови определяют следующие половые гормоны: пролактин, фолликулостимулирующий и лютеинизирующие гормоны и тестостерон. Для скрининга гормонального статуса можно ограничиться определением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона. У мужчин с азооспермией или резко выраженным синдромом ОАТ важно провести дифференциальную диагностику между обструктивной и необструктивной патологией. Критериями вероятной обструкции являются нормальный уровень ФСГ и нормальные размеры обоих яичек. Однако 29% мужчин с нормальным уровнем ФСГ имеют отклонения сперматогенеза.

Характер и степень гормональных нарушений и уровень сперматогенеза зависят от формы гипогонадизма, что лежит в основе бесплодия (первичный, вторичный; врожденный, приобретенный; допубертатный, постпубертатный). Характером эндокринных нарушений определяется и клиника, а следовательно, и дифференциальная диагностика первичного и вторичного гипогонадизма. При бесплодии гиперэстрогения и снижение андрогеннообусловленные – эстрогенного баланса сопровождаются снижением объема спермы, процента подвижности сперматозоидов, повышением тератоидных форм. Гонадотропная недостаточность приводит к нарушению сперматогенеза в 1–2,5% случаев. При маленьких или атрофичных яичках измеряют уровень ФСГ. При первичной тестикулярной недостаточности ФСГ повышение в 2–3 раза, а тестостерона – снижен. При яичках нормальных размеров необходимо дифференцировать тестикулярную дисфункцию с обструкцией протоков. Для этого исследуют ФСГ, ЛГ, Т. Если ФСГ и Т низкие, тогда исследуют пролактин.

При опухоли гипофиза уровень пролактина повышен у 50% больных. При нормальном уровне ПРЛ выполняют компьютерную томографию (КТ).

Высокое содержание ФСГ означает значительное поражение сперматогенного эпителия семенных канальцев. Снижение ЛГ – нарушение функции гипофиза, вторичный гипогонадизм. Низкие цифры Т – глубокое поражение инкретной функции яичек, первичный гипогонадизм (синдром Клайнфельтера) или снижены резервы яичек.

Медико-генетическое обследование. У значительного числа случаев бесплодия, которые ранее считали идиопатическим

мужским бесплодием, фактически можно выявить генетическую патологию. Собирая расширенный семейный анамнез и проводя исследование кариотипа, можно выявить ряд таких заболеваний. Это не только позволяет установить диагноз, но и дает возможность провести соответствующую генетическую консультацию. Последнее стало особенно актуальным после изобретения метода внутриплазматической инъекции сперматозоида (ICSI) в связи с угрозой передать соответствующий генетический дефект потомкам.

Определение степени интеграции ДНК в сперматозоидах признано важным биомаркером качества сперматозоидов, который дает возможность выделить мужчин с бесплодием (А.М. Гаврилюк, В.В. Чоп'як, І.Й. Криль та співавт., 2013).

Хромосомные патологии чаще всего бывают у мужчин с резко выраженным синдромом ОАТ и азооспермией. Частой патологией половых хромосом является синдром Клайнфельтера (47 ХХУ), который встречается примерно у 10% пациентов с диагностированной азооспермией.

У мужчин с резко сниженными показателями спермограммы очень часто обнаруживают хромосомные делеции и транслокации, которые могут быть наследственными и вызывать постоянные аборт и врожденные отклонения у потомков. Таким образом, всем мужчинам с количеством сперматозоидов <1 млн/мл, которые являются кандидатами для ICSI, рекомендуется проводить исследования кариотипа.

При олиго-, терато-, азооспермии или резко выраженном синдроме ОАТ может быть делеция в месте локализации азоосперматического фактора (АВФ) Y-хромосомы, поэтому необходимо соответствующее тестирование. У этой группы пациентов частота этой делеции является значительной (около 5%). Выявление этой делеции означает, что дефект передастся сыновьям, которые тоже будут бесплодными.

При различных аномалиях пола показано цитогенетическое обследование, которое включает определение полового хроматина (в норме у мужчин – 0–4%, у женщин – <4%), определения хромосомного набора (кариотипа). У мужчин в норме кариотип 46ХУ, у женщин – 46ХХ. Цитогенетические исследования обязательны при азоо- и олигозооспермии. Хромосомные аномалии колеблются от 10% до 30% среди мужчин со стерильностью.

При синдроме Клайнфельтера кариотип 47ХХУ, 48ХХУУ, мозаицизм: 46ХУ/47ХХУ и тому подобное. При мужском синдроме Тернера мозаицизм: 45ХО/46ХУ. При синдроме Del Castillo – 46ХУ

(нормальный). Гипоспадия всегда развивается на мужской генетической основе (половой хроматин 0%, кариотип 46XY). При «чистом» крипторхизме половой хроматин 0%, кариотип 46XY.

При микроскопии спермы на люминесцентных микроскопах при неповрежденной ДНК клетки флуоресцируют зеленым цветом, а из поврежденной ДНК (поломка нити ДНК) – красным цветом. При экскреторно-токсическом бесплодии и с увеличением концентрации эстрогенов процент денатурированных ДНК – 50,7%. При секреторном бесплодии – 58,7%. При одновременном – 49,5%. При относительном – 60,6%. При приеме алкоголя – 55,7%. В «ликвидаторов ЧАЭС» – 68,5%. Введено понятие «эффективный спермальный счет» (ЭСС). Это сопоставление % зеленых клеток (с нормальной нитью ДНК) и концентрацией сперматозоидов в 1 мл спермы. У здоровых мужчин ЭСС выше 50 млн / мл.

Иммунологические исследования. Нормальные величины иммунологических показателей: лимфоциты (109/л): абс. число – 800–3600; % – 9–37; Т-лимфоциты: абс. число – 600–1600; % – 40–60; Т-хелперы: абс. число – 400–800; % – 30–40; Т-супрессоры (киллеры): абс. число – 200–400; % – 15–20; коэффициент Т-хелперы/Т-супрессоры – 2,0–3,0; В-лимфоциты: абс. число – 200–400; % – 15–30; иммуноглобулины: G – 7–18; A – 10,8–3,7; M – 0,4–2,2; иммунные комплексы (ИК) (ед. опт. плотности) – 0,04–0,09; фагоцитарный индекс % (ФИ) – 40–70; фагоцитарное число (ФЧ) – 8–12.

Установлено, что в эякуляте практически здоровых мужчин находится значительное количество цитокинов про- и противовоспалительного действия, биологические эффекты которых на локальном уровне обеспечивают фертильный потенциал эякулята. Индивидуальные колебания показателей SLPI, sIgA, TNF- α , IL-8, IL-17, IL-23, TGF- β_1 , VEGF в эякуляте у практически здоровых мужчин не влияют на макро- и микроскопические характеристики сперматозоидов эякулята.

Дефицит Т-системы, активация З-системы иммунитета, уменьшение функции Т-супрессоров способствуют развитию аутоиммунного процесса, формированию антител.

1. При воспалительном процессе в предстательной железе формируются антипростатические антитела. Нарушение гематотестикулярного барьера способствует формированию антиспермальных, спермоиммобилизующих антител.
2. Определение аутоантител: антиспермальных, антителистических, антипростатических.

3. Выявление и оценка степени спермагглютинации в эякуляте указывает на наличие аутоиммунных процессов.
4. Параиммунологические парные пробы: посткоитальный тест (ПТ), тест контакта спермиев с цервикальной слизью (ТКСЦС), проба на проникновение спермы в цервикальный канал.

Рентгенологические исследования. Рентгенографию и МРТ черепа, турецкого седла выполняют при предполагаемой опухоли гипофиза (гиперпролактинемия) или гипоталамо-гипофизарной недостаточности.

Ультразвуковое исследование. УЗИ – эффективный метод для выявления патологии органов мошонки. УЗИ органов мошонки и малого таза выполняют при крипторхизме с целью поиска неопустившегося яичка, измерения размеров яичек у детей для исследования динамики развития. Примерно в 30% бесплодных мужчин цветная доплерография мошонки позволяет выявить варикоцеле. В 0,5% случаев бесплодия диагностируют опухоли яичка, а в 5% – микрокальцификаты яичка, потенциально предраковое состояние, особенно у пациентов с крипторхизмом в анамнезе. Трансректальное УЗИ показано пациентам с малым объемом эякулята (<1,5 мл), при азооспермии или выраженной олигоспермии для исключения полной или частичной обструкции семявыбрасывающего протока и для оценки состояния семенных пузырьков. Допплеровское УЗИ органов мошонки применяют при варикоцеле, при этом видно ретроградный кровоток.

УЗИ считают решающим методом в оценке бесплодия у мужчин с низким объемом эякулята и азооспермией. Метод точно выявляет отклонения и обструктивные нарушения в дистальной части мужской репродуктивной системы (Е. Kuliqowska и соавт., 1997).

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) – признанный метод диагностики дистальной обструкции семявыносящих протоков. Врожденная обструкция дистальных отделов семенного тракта может быть обусловлена атрезией или стенозом на любом его уровне, а также врожденными кистами мужской маточки, семявыносящих протоков. Приобретенными причинами являются фиброз, кальцификация, стеноз в результате травмы или операции, камни семенных пузырьков, семявыносящих протоков, их склероз и рубцовые изменения, а также склероз и кальцификация семенного бугорка. Агенезией семявыносящих протоков обусловлено 1–2,5% случаев мужской инфертильности. Агенезия может быть частичной, полной, односторонней или би-

латеральной. (А.Н. Хитрова, Г.И. Назаренко, 2012). Считают, что УЗИ можно применять для диагностики заднего уретрита (M. Simo и соавт., 1997).

При УЗИ у больных с бесплодием и жалобами на выделения из уретры, дизурию, отмечено утолщение стенок простатической части мочеиспускательного канала до 2 мм (M. Simo и соавт., 1997).

Трансректальное дуплексное сканирование у мужчин с инфекционно-воспалительными процессами мочеполовых органов позволяет выделить характерные нарушения венозного оттока (М.М. Васильев, 1998).

Для определения состояния гемомикроциркуляции яичка предложено ультразвукографическое скротальное исследование (Preutthipan S и соавт., 1995). Возможно использование ядерно-магнитного резонанса для исследования качества сперматозоонов (J. Seqalen и соавт., 1998).

Биопсия яичка. Состояние сперматогенеза наиболее достоверно может быть диагностировано с помощью биопсии яичка, отношение к которой до сих пор остается неоднозначным (D.N. Kessaris и соавт., 1995), но способы продолжают разрабатываться (В.М. Бреслер, С.А. Каган, В.В. Михайличенко и соавт., 1985).

В биоптате яичка при олигозооспермии или азооспермии в 42% обнаруживается адекватный сперматогенез, в остальных случаях отмечают Sertoli-cell-only синдром, гипосперматогенез, внутритканевый фиброз (J.O.Thomas, A. Jamal, 1995). В биоптате, кроме целостности самих клеток (C. Bettocchi и соавт., 1995), важны структурные контакты между клетками Сертоли и клетками сперматогенного эпителия. Деконденсация ядерного хроматина головки сперматозоонов является одной из наиболее важных причин бесплодия. Поэтому электронномикроскопическое исследование рекомендовано во всех случаях продолжительного необъяснимого мужского бесплодия (A.R. Chitale и соавт., 1995; E. Piaton и соавт., 1995). В биоптате яичка при олигозооспермии или азооспермии в 42% обнаруживается адекватный сперматогенез, в остальных случаях отмечают Sertoli-cell-only синдром, гипо-сперматогенез, внутритканевой фиброз (J.O. Thomas и соавт., 1995).

Биопсию яичка выполняют при азооспермии в сочетании с нормальным объемом яичек и концентрацией фолликулостимулирующего гормона в плазме крови. Цель биопсии – провести дифференциальную диагностику между яичковой недостаточностью и обструкцией половых путей.

Показания к биопсии яичек:

1. Дифференциальная диагностика между тестикулярной и обтурационной аспермией. Аспермия с нормально развитыми яичками, нормальным или пониженным уровнем ФСГ – это обтурационная аспермия. Биопсия проводится для ее подтверждения.
2. Определение степени дегенеративных изменений в яичке (чаще в научных целях).

Противопоказания:

1. Тестикулярная аспермия: а) аспермия с выраженной гиперплазией яичка (уровень Т нормальный или пониженный, ФСГ – высокий, ПХ > 4%); б) аспермия с нормально развитыми яичками, нормальным или пониженным уровнем Т, высоким уровнем ФСГ – ПХ 0% (синдром Дель Кастильо); в) возраст. Биопсия у детей может способствовать процессам аутоиммунизации.
2. При четко установленном клиническом диагнозе биопсия не показана. Биопсии яичка должна предшествовать гормональная диагностика.

Открытая биопсия. Под местной анестезией 2,5%-ным раствором новокаина рассекают кожу мошонки длиной 2,5 см. Над яичком рассекают послойно ткани в белковой оболочке, которую также рассекают разрезом длиной 0,5–0,6 см. Срезают паренхиму, накладывают 1–2 кетгутовых шва на белковую оболочку и послойные швы на рану. Взятый материал фиксируют раствором Ценкера, Буэна. Затем укладывают в парафин. Срезы толщиной 4–5 микрон окрашивают гематоксилином или эозином. При гистологическом исследовании изучают состояние сперматогенного эпителия, клеток Сертоли, мембраны семенных канальцев, состояние клеток Лейдига. При пониженной их активности – форма овальная или круглая, зернистость уменьшена, засветлена цитоплазма. При экскреторно-обтурационном бесплодии в биоптате все стадии сперматогенеза.

Оценка результатов биопсии яичка.

I стадия. В эякуляте азооспермия, отсутствуют клетки сперматогенеза, проходимость семенных путей полная; при биопсии – полное отсутствие сперматогенеза, индекс сперматогенеза 3,5–4 – это синдром Картагенера, лечение бесперспективно.

II стадия. В эякуляте единичные сперматозооны, есть клетки сперматогенеза или они отсутствуют; сохранена проходимость семенных путей, индекс сперматогенеза 2,5. Рекомендуются

проходимости выводных протоков – лечение малоперспективное.

III стадия. В эякуляте аспермия; индекс сперматогенеза 1–2. Независимо от проходимости семенных путей – лечение бесперспективно.

IV стадия. Аспермия, малое количество эякулята. При биопсии: а) синдром Дель Кастильо (на фоне незначительных изменений интерстиция объем семенных канальцев уменьшен, в них находятся только клетки Сертоли; б) синдром Клайнфельтера (на фоне уплотненного интерстиция с гиперплазированными клетками Лейдига – сморщивание, запустение семенных канальцев, гиалиноз, диффузные изменения базальных мембран). Независимо от проходимости выносных протоков – лечение бесперспективно.

Патанатомическая классификация следующая:

- отсутствие канальцев (тубулярный склероз);
- наличие только клеток Сертоли (синдром наличия только клеток Сертоли);
- блок созревания – незавершенный сперматогенез – только до стадии сперматоцитов;
- нормосперматогенез – наличие полного набора сперматозоидов (10 и более в поле зрения при микроскопии) в семявыносящих канальцах;
- гипосперматогенез – наличие неполного набора сперматозоидов в семенных канальцах;
- асперматогенез – отсутствие сперматозоидов в семенных канальцах вследствие нарушения или прекращения их созревания на стадии сперматогоний, сперматоцитов или сперматид.

При проведении открытой биопсии у больных с подтвержденным сохранным сперматогенезом возможна одномоментная хирургическая коррекция семявыводящих путей.

Для определения проходимости семявыводящих путей больным с азооспермией при наличии зрелых сперматид, выявленных в ходе биопсии яичка, производят открытую или пункционную вазографию. Наиболее точным методом диагностики аномалий, способных стать причиной мужского бесплодия, является спиральная КТ с трехмерной реконструкцией изображения.

Очевидно, что не для всех патогенетических механизмов нарушений репродуктивной системы у мужчин разработаны в настоящее время корректные методы лабораторного тестирования. Наблюдения показывают, что, несмотря на особое внимание, которое уделяется этой проблеме, диагностика имеющимися ме-

тодами затруднена, а шансы на устранение бесплодия неясного генеза чрезвычайно низки (А.И. Неймарк, Р.Т. Алиев, 2000).

В последние два десятилетия появился ряд фундаментальных и прикладных работ по изучению регуляции функциональной активности мужской репродуктивной системы. Выработана парадигма многоуровневой системы репродукции, включающая иммунный, генетический, гормональный и другие компоненты. Именно многофакторность патогенеза мужской инфертильности обуславливает трудности диагностики и лечения мужского бесплодия (В.В. Евдокимов, М.Н. Коршунов, Е.С. Коршунова и др., 2010).

13. ЭНДОКРИННОЕ БЕСПЛОДИЕ

Возрастающая агрессивность окружающей среды, обусловленная высокой техногенной нагрузкой, неблагоприятно сказывается на здоровье населения, репродуктивной функции. Организм человека, проживающего в экологически неблагоприятных условиях, находится в состоянии хронического техногенного стресса. Наиболее уязвимым оказывается нейроэндокринное звено.

В реализации комплексного ответа организма на повреждение значительная роль принадлежит гипофизарно-надпочечниковой и симпато-адреналовой системам (В.П. Стусь, 2006; В.П. Стусь, 2007; С.В. Базалецкая, 2011; И.И. Горпинченко и соавт., 2012; И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, Л.П. Имшинецкая, 2014).

Эндокринные факторы бесплодия у мужчин обусловлены гипогонадизмом и различными аномалиями пола. Эндокринные нарушения могут иметь приобретенный характер или повреждения зрелых яичек первичного, церебропитуитарного или дискорреляционного генеза, ведущих к секреторному бесплодию. Гормональные изменения могут привести к патоспермии после воспалительной патологии придаточных половых желез.

Гормональный фактор играет главную роль как в становлении, так и в поддержании репродуктивной функции мужчины. Эта роль принадлежит гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе (ГГГС), функционирующей у мужчин в тоническом режиме по принципу прямых и обратных связей (А.И. Гладкова и соавт., 1989; Л.П. Имшинецкая и соавт., 2012)

Развитие и физиологические функции мужской половой системы находятся под контролем ГГГС. Взаимосвязь между нейро-

нами в центральной нервной системе (ЦНС) происходит с помощью нейрональных молекул клеточной адгезии (НМКА, neural cell adhesion molecule – NCAM)

НМКА регулирует размер синаптической щели, является фактором эффективности передачи нервного импульса. Гипоталамус связывает нервную систему с эндокринной, а таламус контролирует выработку гормонов гипофизом. В условиях развития варикоцеле нарушается синтез тестостерона, увеличение мембранной формы НМКА указывает на формирование очень плотных контактов в таламусе/гипоталамусе при дефиците тестостерона, возможно обеспечивает регулирование пластичности нервной ткани в условиях снижения синтеза нейропептидов, контролируется стероидами.

Нарушение синтеза тестостерона влияет на метаболизм адгезивных белков ЦНС в таламусе/гипоталамусе, участвующих в регуляции репродуктивной функции и регулируют выделение гормонов гипофизом. Застой крови при варикоцеле приводит к повышению содержания плазменного фибронектина, связанного с воспалительным процессом и возможностью формирования тромба (И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинецкая, 1977; А.В. Люлько, А.Л. Суварян, 2012). Предстательная железа – одна из основных органов-мишеней, где происходит метаболизм тестостерона. При хроническом простатите нарушается метаболизм тестостерона, приводя к снижению его концентрации в крови. В диагностике хронического простатита гормональное исследование крови необходимо для оценки характера этих нарушений и назначения адекватной гормональной терапии. Снижение уровня тестостерона ведет к сексуальным и психоневрологическим нарушениям. Назначение препаратов тестостерона приводит к исчезновению вышеизложенных симптомов (В.П. Стусь, А.Л. Суварян, 2007).

Гипофизарно-надпочечниковой системе (ГНС) принадлежит роль пускового звена в формировании защитно-приспособительного синдрома. При действии на организм экзо- и эндогенных факторов изменения симпато-адреналовой активности происходят в три этапа:

- быстрая активация;
- устойчивая активация;
- истощение функции – развивается при пролонгированном действии неблагоприятных факторов.

Истощение ГНС характеризуется снижением активности и гормонального и медиаторного звена. Это может привести к исто-

ционных возможностей, опасности срыва регуляторных механизмов и стать причиной развития психосоматической патологии.

Существование связи между уровнями половых стероидов и катехоламинергической активностью доказано: норадреналиновые влияния, реализованные через β -адренорецепторы, могут угнетать, а осуществляемые через α -адренорецепторы, – стимулировать секрецию гонадотропинов. Дофамин оказывает тормозящее влияние на синтез пролактина и ЛГ, избыточная симпатикотония сочетается с повышением содержания пролактина (И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинецкая, 1977; С.С. Райцина и соавт., 1979; В.Г. Шаляпина, 1991; Т.И. Устинкина, 1991; О. Grigoriou и соавт., 1996).

А.Н. Демченко и И.А. Черкасов (1978) в классе коррелятивных заболеваний яичек выделяют следующие группы:

1. Эндокринную – все гипогонадные состояния, возникающие как следствие заболеваний гипофиза, надпочечников, щитовидной железы, метаболических нарушений, обусловленных сахарным диабетом и ожирением.
2. Висцеральную – гиподисфункция семенников, наблюдаемая при болезнях печени, гиповитаминозах и нарушении функции всасывания при желудочно-кишечных заболеваниях.

Азооспермия, развившаяся после орхита, варикоцеле, крипторхизма, при торможении сперматогенеза на стадии сперматоцитов в пахитене, обнаруживаемого при биопсии яичка, сопровождается повышением уровня ФСГ, который коррелирует с количеством герминативных клеток. При наличии сперматид и сперматозоонов, у страдающих бесплодием больных корреляции между уровнем ФСГ и количеством сперматозоонов не выявляется. Уровень ЛГ в моче и крови не коррелирует с состоянием сперматогенеза при олигозооспермии (С.С. Райцина, 1982), но находится в зависимости от состояния интерстициальных эндокриноцитов. Неблагоприятные последствия для плодовитости имеет как гипо-, так и гиперпролактинемия (И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинецкая, 1977; С.С. Райцина, 1982; Л.П. Имшинецкая, 1998).

При олигозооспермии в результате гипогонадотропного гипогонадизма чаще отмечается гипопролактинемия.

14. СЕКРЕТОРНОЕ БЕСПЛОДИЕ

Секреторные формы бесплодия развиваются в результате дисрегуляции функций яичек в связи с эндокринопатиями (гипотиреоз, аденогенитальный синдром), когда в механизм повреждения сперматогенеза включаются изменения щитовидной железы, надпочечников и центральных звеньев их регуляции (дискорреляционное бесплодие).

Характер эндокринных нарушений зависит от формы гипогонадизма (тестикулярный, церебропитуитарный) (И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинецкая, 1977; В. Bruno и соавт., 1986; В.Г. Шаляпина, 1991; А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997).

Секреторное бесплодие обусловлено гипогонадизмом – под этим понимают понижение или выпадение гормонпродуцирующей функции интерстициальных эндокриноцитов или сперматогенной функции сперматогенного эпителия со сниженной инкреторной и экскреторной функцией яичек (И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинецкая, 1977; Б.В. Грицуляк, Н.П. Збирак, 1984; D.M. Kretser, 1989; В.Г. Шаляпина, 1991; А.И. Гладкова, 1998; И.И. Горпинченко и соавт., 2012).

15. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН

Причиной снижения мужской фертильности могут быть иммунологические нарушения, связанные с аутоиммунными реакциями против сперматозоидов с образованием антиспермальных антител (В.А. Божедомов, О.В. Теодорович, 2005; Н.М. Behre, E. Nieschlag, D. Meschede, 2005; Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, М.Е. Чалый, 2006; A. Mahmoud, F. R Comhaire, 2011). Среди infertильных мужчин аутоиммунные расстройства, по разным данным, составляют от 3 до 36% (E. Nieschlag, Н.М. Behre, 2005; В.А. Божедомов, О.В. Теодорович, 2005; В.А. Божедомов, 2008; A. Mahmoud, F. R Comhaire, 2011).

Согласно нынешним представлениям, механизм образования антиспермальных антител связан с тем, что толерантность иммунной системы к собственным антигенам формируется во время эмбрионального развития, когда сперматозоидов нет. Кроме того, сперматозоиды имеют отличный от соматических клеток хромосомный набор. В связи с этим антигены сперматозоидов иммунная система воспринимает как чужеродные. И когда те появляются, они должны быть полностью отделены от нее. Для яичка эту функцию выполняет гематотестикулярный барьер, в других отделах мужской половой системы – эпителиальное выстилание и местный иммуносупрессивный барьер (A. Mahmoud, F.R. Comhaire, 2011).

По результатам одного из масштабных исследований, антиспермальные антитела обнаруживаются у 18% мужчин репродуктивного возраста (В.А. Божедомов, О.В. Теодорович, 2005). Но только тогда, когда при нормальном количестве сперматозоидов,

более 50% из них покрыты антителами, определяется, прежде всего, с помощью прямого MAR-теста, могут быть нарушения фертильности иммунного генеза (Н.М. Behre, E. Nieschlag, D. Meschede, 2005). Отмечается значение в развитии бесплодия связанных со сперматозоидами антител класса IgG или IgA (Ю. Аляев, М. Газимиев, 2008).

Факторами развития антиспермальных антител в основном являются нарушение целостности эпителиального или гематотестикулярного барьера, могут возникать в результате их механических, инфекционных и других повреждений. Также антиспермальные антитела могут возникать при обструкции семявыбывающих протоков, перекрестном взаимодействии между антигенными детерминантами спермы и инфекций репродуктивного тракта, особенностях противоинфекционного иммунитета (вероятно, по наследству обусловленного) (В.А. Божедомов, О.В. Теодорович, 2005; A. Mahmoud, F.R. Comhaire, 2011).

По данным западных ученых, основной причиной «утечки» антигенов, приводящих к формированию антител, является вазэктомия (A. Mahmoud, F.R. Comhaire, 2011). По мнению В.А. Божедомова и А.В. Теодорович (В.А. Божедомов, О.В. Теодорович, 2005), наиболее распространенным потенциальным фактором риска развития иммунного бесплодия являются инфекции репродуктивного тракта. Однако вероятность возникновения этой патологии при инфекциях значительно ниже, чем при субклинических травмах органов мошонки. Такие механические травмы могут быть как одиночными значительными (например падение на предмет, удар), так и привычными невыраженными (борьба и другие спортивные единоборства, верховая езда, мотоциклетный спорт) (В.А. Божедомов, О.В. Теодорович, 2005).

Исчезновение инфекционного возбудителя под влиянием антибактериальной терапии преимущественно сопровождается уменьшением количества сперматозоидов, покрытых антителами (В.А. Божедомов, О.В. Теодорович, 2005; A. Mahmoud, F.R. Comhaire, 2011). Однако при исходном уровне таких сперматозоидов, более чем 58%, шансы на значительное снижение активности антиспермального иммунитета после излечения инфекции (в частности хламидиоза) очень низкие. Варикоцеле повышает риск возникновения аутоиммунных реакций и орхита после травмы (В.А. Божедомов, О.В. Теодорович, 2005).

В присутствии антител снижается подвижность сперматозоидов, возникает их агглютинация, становится невозможным их прохождение через цервикальный канал в матку, нарушается акро-

сомальная реакция, без чего оплодотворение яйцеклетки затруднено даже *in vitro* (Н.М. Behre, E. Nieschlag, D. Meschede, 2005; Ю. Аляев, М. Газимиев, 2008).

Е. Kessopoulou и соавт. и К. Tremellen и соавт. выявили достоверную связь приема антиоксидантов с частотой живорождений в парах, участвующих в программах ЭКО/ИКСИ (Е. Kessopoulou et al., 1995; К. Tremellen et al., 2007). К одному из прямых показаний к ИКСИ относится иммунологическое бесплодие у мужчин. Как известно, наличие антиспермальных антител (АсАт) у мужчины не поддается консервативной терапии (М.Л. Check, J.H. Check, D. Katsoff, D. Summers-Chase, 2000). Несмотря на то что в нескольких исследованиях доказано отсутствие корреляции уровня АсАт и исходов ИКСИ (S.C. Esteves, D.T. Schneider, S. Jr. Verza, 2007; A. Zini et al., 2011), в случае комбинированной патоспермии патогенез нарушений параметров эякулята при иммунологическом бесплодии связан с окислительным стрессом (V.A. Bozhedomov et al., 2015).

Асептические воспалительные изменения в половых органах в одних случаях имеют аутоиммунный, в других – дисгормональный, в третьих – вегето-невротический генез. Механизм названной патологии требует дальнейшего изучения (И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинецкая, 1977; И.Ф. Юнда, 1989; И.И. Горпинченко, 1998).

Химические вещества, проникая в организм, метаболизируются и превращаются в еще более агрессивные вещества – ксенобиотики. Иммунная система стала предметом пристального внимания и изучения в качестве мишени воздействия ксенобиотиков сравнительно недавно. Доказано, что повсеместный контакт с разнообразными химическими соединениями у значительной части населения служит источником стимуляции IgE и приводит к выходу за пределы местной тканевой реакции, к генерализации процесса.

Уровень IgE у здоровых людей колеблется в значительных пределах – от полного отсутствия до значительного повышения. Его концентрация повышается до периода половой зрелости, а затем постепенно снижается (P.D. Ekwere, 1995; W. Eqqert-Kruse и соавт., 1996; К. Steqer и соавт., 1996).

Нарушение главной функции иммунной системы – способности защищать внутреннюю среду организма от чужеродных агентов происходит на клеточном и гуморальном уровнях, а затем проявляется реакциями повышенной чувствительности, недостаточной выработкой антител, аутоиммунными реакциями и пролиферативными заболеваниями этой системы (Л. Йегера, 1990;

I.I. Горпинченко и соавт., 1994; A.V. Kukhtevich, I.D. Kirpatovskij, 1995; S. Dieterle et al, 1995; К.Р. Галькович, Д.Ю. Соснин, 1997; G. Rohr, S. Prost et al, 1998). Сенсибилизация возникает в результате контакта с антигеном. Изменение реакции организма при повторном контакте с определенным антигеном является следствием аллергической перестройки – сенсибилизации, которая возникает в результате образования в организме специфических антител (M.L. Anapliotou et al., 1995; S. Dieterle et al., 1995). Наиболее важные причины образования антител против сперматозоидов – это крипторхизм, послеоперационное варикоцеле, обструктивная азооспермия, различные воспаления семенника и придатка семенника (С.Б. Артифексов и соавт., 1991; I.I. Горпинченко и соавт., 1994).

Аллергические реакции чаще расцениваются как вредные для организма. Однако, с точки зрения биологической целесообразности, правомерно отнести их к реакциям адаптации, поскольку, способствуя освобождению организма от чужеродных веществ, они в конечном счете обеспечивают сохранение антигенного гомеостаза (С.С. Райцина и соавт., 1979; Л. Йегера, 1990; I.П. Гаврилюк и соавт., 1998).

В 2004 году был открыт новый механизм внутриклеточного расщепления белков, который получил название убиквитино-опосредованного, за что авторам Аарону Чехановер и Аврааму Гершко была присуждена Нобелевская премия.

Нарушение внутриклеточного убиквитин-зависимого протеолиза играют значительную роль в патогенезе многих заболеваний человека: при наследственных болезнях, дистрофически-дегенеративных заболеваниях, канцерогенезе.

В современных исследованиях обнаружено, что инактивация ubiquitin protein ligase, локализованной в мужских половых клетках, приводит к блокированию сперматогенеза и развитию бесплодия. Учитывая это, можно предположить, что структурные и функциональные повреждения компонентов убиквитин-протеасомной системы могут играть значительную роль в патогенезе мужского бесплодия различной этиологии, и, в частности, при воздействии ионизирующего облучения (С.В. Базалицкая, 2011). Изучены иммуногистохимические особенности экспрессии протеина Ubiquitin в ткани яичка больных при тяжелых формах мужского бесплодия – экскреторно-обтурационном и секреторном. Выявлены молекулярные изменения убиквитин-протеасомной системы, характерные для секреторной формы мужского беспло-

го цикла и скорости транскрипции в интерстициальных эндокриноцитах – клетках Лейдига и о повышенном содержании поврежденных внутриклеточных белков в клетках Лейдига и клетках Сертоли у данных пациентов (С.В. Базалицкая, А.М. Романенко, 2011).

Выявлено достоверное снижение уровня иммуногистохимической экспрессии протеина Claudin 11 при секреторной форме мужского бесплодия и синдрома «только клеток Сертоли», по сравнению с экскреторно-обтурационным бесплодием. Результаты свидетельствуют о значительных нарушениях ГТБ, которые являются основой развития дополнительного иммунного компонента и углубления патологических изменений у больных при секреторной форме мужского бесплодия (Абу-Ебейд Мохаммед, 1998; С.В. Базалицкая, 2012). Возможности исследования причин бесплодия у мужчин значительно расширились благодаря расшифровке генома человека, секвенированию Y-хромосомы и внедрению современных молекулярных технологий в медицинскую практику. Авторами было обследовано 80 мужчин с идиопатическим бесплодием.

Восемнадцать пациентам с концентрацией сперматозоидов в эякуляте $<5 \times 10^6$ /мл проводилось генетическое исследование крови на наличие делеций в AZF локусе Y-хромосомы. Выделение и очистка ДНК из цельной венозной крови проходили с помощью стандартного метода осаждения нуклеиновых кислот. Для анализа вариаций делеции регионов гена AZF проводилась специфическая амплификация ДНК *in vitro*. В исследуемой группе (18 больных) делеции в локусе AZF были обнаружены у 2 пациентов (11,11%) (В.П. Стусь, М.Ю. Поліон, М.Ю. Семенюк, 2012).

Претестикулярные причины бесплодия:

- патология области гипоталамуса;
- изолированный дефицит гонадотропинов (синдром Кальмана);
- изолированный дефицит лютеинизирующего гормона («фертильный евнух»);
- изолированный дефицит ФСГ;
- врожденный гипогонадотропный синдром;
- патология гипофиза;
- гипофизарная недостаточность (опухоли, инфильтративные процессы, операции, облучение);
- гиперпролактинемия;
- гемохроматоз;
- влияние экзогенных гормонов (избыток эстрогенов и андрогенов, избыток глюкокортикоидов, гипер- и гипотиреоз);

Синдром Кальмана, проявляющийся изолированным дефицитом гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), встречается как в виде спорадических мутаций, так и в семейной форме. И, хотя, встречаемость заболевания невелика (1 случай на 10 000 мужчин), это вторая после синдрома Клайнфельтера причина гипогонадизма. При синдроме Кальмана часто наблюдаются anosmia, врожденная глухота, заячья губа, расщелина твердого неба, черепно-лицевая асимметрия, нарушение функции почек, цветовая слепота. Гипоталамический ГнРГ отсутствует. При стимуляции гипофиза экзогенным ГнРГ происходит выброс ЛГ и ФСГ. Помимо дефицита гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) функция передней доли гипофиза не нарушена. Наследование аутосомно-рецессивное, либо аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью. Дифференциальный диагноз проводится с задержкой полового развития. Отличительная особенность синдрома Кальмана – размеры яичек менее 2 см в диаметре и характерный семейный анамнез в плане наличия anosmia.

Фертильный евнух «Fertile eunuch» патология, связанная с изолированной недостаточностью ЛГ гипофиза. Для пациентов характерно евнуховидное телосложение с различной степенью выраженности вирилизации и гинекомастии; крупные размеры яичек и снижение количества сперматозоидов в сперме. Содержание ФСГ в плазме крови в норме, в то время, как уровень и ЛГ, и тестостерона снижен. Причина заболевания в частичном дефиците гонадотропинов, при котором сохраняется адекватная стимуляция ЛГ синтеза тестостерона и происходит запуск сперматогенеза, но уровень тестостерона недостаточен для формирования вторичных мужских половых признаков.

Изолированная недостаточность ФСГ встречается редко. Типично нормальное развитие вторичных половых признаков по мужскому типу, нормальные размеры яичек и базальные уровни ЛГ и тестостерона. Сперма содержит от 0 до нескольких сперматозоидов. Уровень ФСГ в плазме крови низкий и не отвечает на стимуляцию ГнРГ.

Врожденный гипогонадотропный синдром характеризуется вторичным гипогонадизмом и множественными соматическими нарушениями. Синдром Прадера–Вилли проявляется гипогонадизмом, мышечной гипотонией у новорожденных, ожирением. Синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется олигофренией, пигментным ретинитом, полидактилией и гипогонадизмом. Оба синдрома связаны с нарушением выработки гипоталамусом ГнРГ.

16. ПАТОЛОГИЯ ГИПОФИЗА

Гипофизарная недостаточность может быть следствием опухолей, кровоизлияний, носит ятрогенный характер вследствие оперативных вмешательств или облучения при инфильтративных процессах. Если нарушения функции гипофиза возникают до периода полового созревания, то основные клинические проявления – замедление роста, связанное с недостаточностью функции надпочечников и щитовидной железы. Гипогонадизм, встречающийся у взрослых мужчин, как правило, развивается вследствие опухоли гипофиза. Жалобы на импотенцию, снижение либидо, бесплодие могут возникать за несколько лет до появления симптомов роста опухоли (головные боли, нарушения зрения, снижение функции щитовидной железы, либо надпочечников). Если мужчина уже достиг нормальной половой зрелости, и заболевание не связано с недостаточностью надпочечников, требуется длительный промежуток времени для того, чтобы исчезли вторичные половые признаки. В конечном итоге яички станут мягкими и уменьшенными в размерах. Диагноз устанавливается на основании низкого уровня тестостерона в крови в сочетании со сниженными или находящимися на нижней границе нормы концентрациями гонадотропинов. В зависимости от выраженности снижения функции гипофиза в плазме крови будут снижены уровни кортикостероидов, тироксинсвязывающего глобулина и гормона роста.

Гиперпролактинемия может быть причиной как репродуктивных, так и сексуальных нарушений. Пролактин-секретирующие опухоли гипофиза, от микроаденомы (менее 10 мм) до макроаденомы, могут приводить к уменьшению либидо, потенции, галакторее, гинекомастии и прекращению сперматогенеза. Пациенты

с макроаденомами обычно в первую очередь предъявляют жалобы на нарушение полей зрения и головные боли. В этой ситуации необходимо обследование, включающее компьютерную томографию или МР-сканирование области гипофиза, лабораторное определение гормонов передней доли гипофиза, щитовидной железы, надпочечников. У этих пациентов отмечается сниженный уровень тестостерона крови при снижении или тенденции к нижней границе нормы ЛГ и ФСГ, что отражает неадекватный ответ гипофиза на снижение продукции тестостерона.

Около 80% мужчин, больных гемохроматозом, имеют нарушение функции яичек. У этих пациентов гипогонадизм может развиваться вторично на фоне отложения железа в печени или может быть первичным, в результате отложения железа в ткани яичек. Отложения железа при гемохроматозе также обнаружены в гипофизе, делая гипофиз главным источником нарушений.

Что касается роли гормонов, то опухоли надпочечников, клеток Сертоли, интерстициальных клеток яичек могут образовывать эстрогены. Цирроз печени сопровождается увеличением эндогенных эстрогенов. Прежде всего, эстрогены приводят к подавлению секреции гонадотропинов гипофизом и в результате развитию вторичной недостаточности яичка. Андрогены также могут подавлять секрецию гипофизом гонадотропинов и способствовать развитию вторичной недостаточности яичек. Использование некоторыми атлетами анаболических стероидов может приводить к временному бесплодию. Увеличение образования эндогенных андрогенов может возникать вследствие андрогенпродуцирующей опухоли надпочечников, опухоли яичек, но наиболее частая причина – врожденная гиперплазия коры надпочечников. При этом увеличено образование андрогенов корой надпочечников, что приводит к преждевременному половому созреванию и ненормально большим размерам полового члена. Так как секреция гонадотропинов подавлена, яички не созревают и имеют маленькие размеры. При отсутствии преждевременного полового созревания диагностика чрезвычайно трудна, так как избыточную вирилизацию сложно отличить от нормального сексуально зрелого мужчины. Необходимо проведение тщательного лабораторного обследования. В случаях, установленных диагностически, ВГКН лечение бесплодия проводится с использованием кортикостероидов. Зачастую врачи используют кортикостероиды в случаях идиопатического бесплодия. Однако, если в процессе обследования причина нарушений не установлена, подобная терапия применяться не должна.

Иногда чрезмерное использование глюкокортикоидов при лечении неспецифического язвенного колита, бронхиальной астмы, ревматоидного артрита приводит к снижению сперматогенеза. Возможная причина вторичной дисфункции яичек – подавление секреции ЛГ повышенным уровнем кортизола плазмы. Коррекция избытка глюкокортикоидов сопровождается улучшением сперматогенеза.

Нарушение сперматогенеза возможно вследствие нарушения функции щитовидной железы. Гипер- и гипотиреоз могут влиять на сперматогенез. Гипертиреоз влияет как на работу гипофиза, так и на яички, изменяя секрецию релизинг-гормонов и активизируя конверсию андрогенов в эстрогены в периферических тканях.

17. ТЕСТИКУЛЯРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Тестикулярная недостаточность и, как следствие, сперматогенные нарушения вызываются любыми причинами, за исключением заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и обструкции мужских половых путей. Это наиболее частая форма снижения мужской фертильности. Тестикулярная недостаточность имеет различную этиологию, но проявляется клинически как тяжелая ОАТ или необструктивная азооспермия (НОА).

Причины тестикулярной недостаточности.

1. Врожденные патологии:
 - анорхия;
 - врожденные факторы (дисгенезия яичек);
 - генетические аномалии (аномалии кариотипа, включая синдром Клайнфельтера, микроделеции Y-хромосомы, другие генные мутации).
2. Приобретенная патология (травма, перекрут яичка, операции):
 - последствия воспалительного процесса (орхит);
 - действие экзогенных факторов (лекарственные препараты, цитотоксические лекарства, облучение, высокие температуры);
 - системные заболевания (цирроз печени, почечная недостаточность);
 - варикоцеле;
 - хирургические операции, которые могут нарушить кровоснабжение яичек.
3. Идиопатические формы:
 - неизвестная этиология.

Анамнез и физикальное обследование. К типичным находкам при сборе анамнеза и физикальном осмотре пациентов с тестикулярной недостаточностью относят:

- крипторхизм;
- перекрут яичка;
- мочеполовые инфекции;
- травма яичка;
- действие токсинов окружающей среды;
- действие гонадотоксичных лекарственных препаратов;
- действие облучения или химических веществ;
- рак яичка;
- отсутствие яичек;
- нарушения вторичных половых признаков;
- гинекомастия;
- объем и консистенция яичек, отличающиеся от нормы;
- варикоцеле.

Обследование. Стандартное обследование включает анализ эякулята и определение уровня гормонов. Другие исследования могут потребоваться в зависимости от конкретной ситуации.

Анализ эякулята. При НОА в спермограмме определяются нормальный объем эякулята и азооспермия после нескольких центрифугирований. Рекомендуемый метод – центрифугирование эякулята при 600 g оборотах в течение 10 мин. и тщательное микроскопическое исследование центрифугата (600-кратное увеличение). Верхнюю фракцию семенной жидкости повторно центрифугируют (8000 об/мин) в течение дополнительных 10 мин. и исследуют. Полученные образцы окрашиваются и подвергаются повторной микроскопии (WHO, 2010).

Исследование уровня гормонов. Обычно у мужчин с тестикулярной недостаточностью присутствует гипергонадотропный гипогонадизм (высокий уровень фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, иногда в сочетании с низким уровнем тестостерона. Уровень ФСГ коррелирует с числом сперматогоний:

- при отсутствии сперматогоний или при значительном снижении их числа уровень ФСГ обычно повышен;
- при нормальном числе сперматогоний, но при полной блокаде сперматоцитов или сперматид уровень ФСГ находится в пределах нормальных значений.

В определенных случаях по уровню ФСГ не точно прогнозируется состояние сперматогенеза (D.M. de Kretser, H.G. Burger, B. Hudson, 1974; Hauser, P.D.Temple-Smith, G.J. Southwick,

D.M. de Kretser, 1995; R.C. Martin-du Pan, P. Bischof, 1995). Последние данные показывают сильную R. корреляцию между низким уровнем ингибина В и поражением сперматогенной ткани (F.H. Pierik, J.T. Vreeburg et. al., 1998).

Биопсия яичка. Биопсия может быть частью лечебного плана ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида) у больных с клиническими признаками НОА. Сперматогенез может быть фокальным. Примерно у 50–60% мужчин обнаруживаются сперматозоиды, которые могут быть использованы при ИКСИ. Большинство авторов рекомендуют брать образцы из нескольких участков яичка (S. Gottschalk-Sabag, D.B. Weiss, N. Folb-Zacharow, Z. Zukerman, 1995; P.J. Turek, I. Cha, B.M. Ljung, 1997). Отмечается хорошая корреляция между морфологическими находками при диагностической биопсии яичка и вероятностью обнаружения зрелых сперматозоидов во время исследования эякулята и ИКСИ (W. Schulze, U. Rehder, 1984; E.D. Kim, J.H. Gilbaugh et al., 1997). Не обнаружено четкой взаимосвязи между успешным забором сперматозоидов и уровнями ФСГ, ингибина В или объемом яичка. В случае полной AZFa- и AZFb-микроделеции вероятность выделения сперматозоидов практически равна нулю. Аспирация сперматозоидов из яичка (TESA) – метод выбора, показывающий превосходную воспроизводимость (M. Amer, S.E. Hagggar et al., 1999). Микрохирургическое извлечение сперматозоидов может увеличить вероятность получения сперматозоидов, хотя сравнительные исследования на данный момент отсутствуют (P.N Schlegel, 1999; H. Okada, M. Dobashi et al., 2002; G.M. Colpi, G. Piediferro et al., 2005). После выделения яичком жидкость из канальца большого диаметра аспирируется под контролем операционного микроскопа. Частота осложнений в этом случае ниже, чем при классической TESE (выделение сперматозоидов из ткани яичка) (K. Dardashti, R.H. Williams, M. Goldstein, 2000). О положительном результате применения microTESE сообщают даже при такой патологии, как синдром клеток Сертоли (G.M. Colpi, G. Piediferro et al., 2005). Пункционная биопсия яичка (TEFNA) показывает более низкие результаты по получению сперматозоидов и не позволяет проводить гистологическое исследование с определением, например, карциномы in situ (CIS) и других злокачественных опухолей яичка (W. Shulze, F. Thoms, U.A. Knuth, 1999; G. Piediferro, G.F. Contalbi, F. Nerva, G.M. Colpi, 2004). Кроме этого, TEFNA ассоциирована с более выраженным повреждением канальцев и сосудов яичка по сравнению с TESE (Y. Shufaro, D. Prus, N. Laufer, A. Simon, 2002).

Результаты ИКСИ хуже при использовании сперматозоидов, полученных от мужчин с НОА, по сравнению со сперматозоидами, полученными из эякулята и от мужчин с обструктивной азооспермией (ОА) (A. Monzy, F. Kondylis et al., 2001; V. Vernaev, H. Tournaye et al., 2003; S. Silber, S. Munпнй, 2003):

- рождаемость ниже при НОА, чем при ОА (19% против 28%) (J. Schwarzer, K. Fiedler et al., 2003);
- уровень фертильности и имплантации значительно ниже (M. Ghanem, N.I. Bakr et al., 2005);
- частота выкидышей выше при НОА, чем при ОА (11,5% против 2,5%) (E. Borges, L.M. Rossi-Ferragut et al., 2002).

При ОА нет статистически значимой разницы в результатах ИКСИ при использовании сперматозоидов из ткани яичка или его придатка (M. Gil Salym, 2004). Также не получено достоверных различий в результатах ИКСИ при использовании свежего или размороженного после криоконсервации эякулята (D. Ben-Yosef, L. Yogev et al., 1999; M. Gil-Salom, J. Romero et al., 2000; M. Sousa, N. Cremades et al., 2002; J. Schwarzer, K. Fiedler et al., 2003; M. Gil Salym, 2004; R. Hauser, L. Yogev et al., 2005).

Нарушения сперматогенеза часто ассоциированы с повышенным уровнем ФСГ. Биопсия яичка – метод выбора для определения гистологического диагноза и возможности обнаружения сперматозоидов. Сперматозоиды следует подвергнуть криоконсервации для использования в ИКСИ.

Сперматозоиды обнаруживаются примерно у 60% больных НОА. Мужчин, у которых планируется хирургическая экстракция сперматозоидов, необходимо направлять на генетическое консультирование. Для мужчин с НОА, у которых получены сперматозоиды при биопсии яичка, применение ИКСИ со свежими или криоконсервированными сперматозоидами является единственной терапевтической мерой. Беременность и рождаемость достигается у 30–50% пар с НОА при условии наличия сперматозоидов в биоптате яичка.

Мужчинам с НОА может быть предложено выделение сперматозоидов из яичка для криоконсервации и их последующего внутриплазматического введения в яйцеклетку.

Для повышения шансов выделения сперматозоидов у мужчин с НОА предпочтительнее использование методов хирургической экстракции сперматозоидов (однократно, повторно, микрохирургически) по сравнению с тонкоигольной биопсией яичка (TEFNA).

18. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БЕСПЛОДИИ

Урологи, практикующие в сфере репродуктивной андрологии, должны владеть знаниями о генетических основах мужской infertility на уровне, достаточном для формирования обоснованных рекомендаций бесплодным парам, желающим иметь детей и обратившимся по этому поводу. Мужчинам со сниженным числом сперматозоидов должен быть предоставлен обоснованный шанс отцовства с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), внутрицитоплазматической инъекции сперматозоида и получения сперматозоидов из придатка яичка или ткани яичка в случае азооспермии. У бесплодных мужчин в сперматозоидах чаще обнаруживаются анеуплоидия, другие генетические изменения и повреждение ДНК, что определяет возможность передачи генетических изменений потомству. Хотя сегодня существуют перспективы для скрининга сперматозоидов (D.K. Griffin, K.A. Finch, 2005; D.T. Carrell, 2008), обычная клиническая практика основана на скрининге образцов периферической крови.

18.1. Хромосомные aberrации

Хромосомные нарушения могут быть связаны как с нарушением числа (например, трисомия), так и структуры хромосом (например, инверсии или транслокации) (E.V. Van Assche, M. Bonduelle, 1996;). В обзоре объединенных данных 11 публикаций результатов исследований, включивших 9766 бесплодных мужчин, частота хромосомных аномалий составила 5,8%

(M.D. Johnson, 1998). Изменения в Y-хромосоме встречались у 4,2%, а отклонения в аутосомных хромосомах у 1,5% бесплодных мужчин. Для сравнения: уровень отклонений, по данным 3 крупных исследований, среди 94 465 новорожденных младенцев мужского пола составил 0,38%, из которых у 131 (0,14%) были изменения в половых хромосомах и у 232 – aberrации в аутосомных хромосомах (0,25%) (M.D. Johnson, 1998). Чем тяжелее тестикулярная недостаточность, тем выше встречаемость хромосомных aberrаций.

У пациентов с концентрацией сперматозоидов $<10 \times 10^6$ /мл в 10 раз чаще (4%) по сравнению с общей популяцией встречаются нарушения аутосомных хромосом преимущественно структурного характера [5]. Наибольший риск выявления хромосомных aberrаций отмечается у мужчин с азооспермией. На основании частоты встречаемости хромосомных aberrаций у пациентов с различной концентрацией сперматозоидов кариотипирование рекомендуется проводить мужчинам с азооспермией и с олигозооспермией при концентрации сперматозоидов $<10 \times 10^6$ /мл (M.C. Vincent, M. Daudin, M.P. De et al., 2002). При наличии семейного анамнеза рецидивирующих аборт, задержки умственного развития рекомендовано проведение анализа кариотипа независимо от концентрации сперматозоидов.

18.2. Хромосомные aberrации сперматозоидов

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH – fluorescence *in situ* hybridization) с помощью нескольких красителей позволяет определить состояние хромосомного аппарата сперматозоидов. Анеуплоидия в сперматозоидах, особенно в половых хромосомах, ассоциирована с тяжелыми нарушениями (M.D. Johnson, 1998; E. Clementini, C. Palka et al., 2005; L. Gianaroli, M.C. Magli et al., 2005; M.G. Pang, Y.J. Kim, S.H. Lee, C.K. Kim, 2005; N. Machev, P. Gosset, S. Viville, 2005; H.G. Tempest, R.H. Martin, 2009;) сперматогенеза, также она наблюдается при наличии транслокаций (B. Baccetti, G. Collodel et al., 2005).

В основном FISH-анализ сперматозоидов относится к области научных исследований, его следует применять для оценки состояния сперматозоидов у мужчин с определенными андрологическими заболеваниями (H.G. Tempest, R.H. Martin, 2009). Данные методы необходимы для отделения популяции сперматозоидов

либо для безошибочного исследования и отбора отдельных сперматозоидов для выполнения ЭКО/ИКСИ.

18.3. Нарушения в половых хромосомах (синдром Клайнфельтера и его варианты: 47,XXY; 46,XY/47,XXY мозаицизм)

Синдром Клайнфельтера – наиболее частая патология половых хромосом (M.D. Johnson, 1998; F. Lanfranco, A. Kamischke, M. Zitzmann, E. Nieschlag, 2004). Распространенность заболевания среди мужчин приблизительно 1:500. Для этих пациентов характерны плотные, маленькие яички, задержка полового развития, азооспермия, гинекомастия. Вследствие того что до периода полового созревания характерные признаки гипогонадизма не очевидны, диагноз, как правило, устанавливается поздно. Уменьшение размеров яичек обычно происходит вследствие склероза и гиалинизации семенных канальцев. У взрослых мужчин с синдромом Клайнфельтера при осмотре выявляются маленькие плотные яички, в которых отсутствуют герминогенные клетки. Фенотип может варьировать от мужчин с нормальной вирилизацией до наличия одного из проявлений андрогенного дефицита: оволосения по женскому типу, недостатка волос на теле, длинных рук и ног из-за позднего окостенения эпифизов трубчатых костей. Функция клеток Лейдига при синдроме Клайнфельтера также зачастую нарушена (C. Wang et al., 1975). Уровень тестостерона нормальный или низкий, уровень эстрадиола нормальный или повышен, уровень ФСГ повышен. Либидо часто нормальное, несмотря на сниженный уровень тестостерона, но с возрастом может потребоваться андрогензаместительная терапия. Приблизительно 10% таких пациентов имеет хромосомный мозаицизм. В этих случаях характерные признаки синдрома Клайнфельтера менее выражены и мужчины могут быть фертильными в том случае, если в яичках присутствует клон клеток, содержащий нормальный набор хромосом. Умеренное слабоумие, рестриктивная патология легких встречается у этих пациентов более часто, чем в популяции. Наличие герминогенных клеток и продукция сперматозоидов у больных с мозаицизмом при синдроме Клайнфельтера варьирует – 46 XY/47 XXY. Описано одно клиническое наблюдение мужчины с синдромом Клайнфельтера со сниженным сперматогенезом, которому была рекомендована хирургическая экстракция сперматозоидов (K. Ichioka, N. Utsunomiya et al., 2006).

тозоидов показали, что чем выше частота хромосомных нарушений и встречаемость анеуплоидии в аутосомных хромосомах (дисомия 13, 18 и 21-й хромосом), тем более серьезной является проблема хромосомной патологии плода, зачатого с использованием ИКСИ (С. Staessen et al., 2003). Образование сперматозоидов 24XY встречается у 0,9–7% мужчин с мозаицизмом при синдроме Клайнфельтера (Е. Chevret et al., 1996; Е. Martini et al., 1996; Р. Lenz et al., 2005) и у 1,36–25% мужчин с соматическим кариотипом 47XXY (J. Cozzi, Е. Chevret et al., 1994; М. Guttenbach et al., 1997; А.М. Estop, S. Munne et al., 1998; С. Foresta, С. Galeazzi et al., 1998). К настоящему времени сообщается о рождении 49 здоровых детей и 1 ребенка с кариотипом 47XXY при использовании ИКСИ без предимплантационной генетической диагностики (ПГД, PGD) (F. Lanfranco, А. Kamischke, М. Zitzmann, Е. Nieschlag, 2004). Однако исследования, основанные на ИКСИ в сочетании с ПГД у 113 эмбрионов, показали, что по сравнению с контролем имеется значительное снижение частоты получения нормальных эмбрионов от пар с синдромом Клайнфельтера (54% против 77,2%) (С. Staessen, Н. Tournaye et al., 2003). Из-за серьезного учащения нарушений в половых и аутосомных хромосомах эмбрионов у пациентов с синдромом Клайнфельтера строго рекомендуется ПГД или амниоцентез для исследования кариотипа. Мужчины с синдромом Клайнфельтера требуют длительного наблюдения. При снижении уровня тестостерона до гипоандрогенного уровня, необходимо проведение андрогензаместительной терапии.

Все мужчины с синдромом Клайнфельтера, которым была выполнена биопсия яичка с целью выделения сперматозоидов, в последующем нуждаются в длительном наблюдении за эндокринным статусом.

18.4. Нарушения в аутосомных хромосомах

Консультация генетика должна быть предложена парам, обратившимся для лечения бесплодия (включая методы ЭКО), в случаях, когда известно, что у мужчины имеются генетические нарушения аутосомных хромосом, подтвержденные исследованием кариотипа.

18.5. Транслокации

Наиболее часто выявляемым нарушением аутосомных хромосом являются транслокации Робертсона, реципрокные трансло-

кации, парацентральные инверсии. Важность выявления этих структурных хромосомных аномалий определяется повышенным риском анеуплоидии или несбалансированного хромосомного набора у плода. Так же, как и при синдроме Клайнфельтера, необходимо проведение FISH-анализа для более точного определения риска наличия этих нарушений у родственников. Необходимо проводить ПГД или амниоцентез и анализ кариотипа мужчинам с транслокациями после выполнения ЭКО/ИКСИ до имплантации эмбриона. Эмбрионы с выявленными несбалансированными транслокациями имплантировать не следует.

18.6. Генетические дефекты

Мутации, сцепленные с X-хромосомой, и мужское бесплодие. У каждого мужчины есть только одна X-хромосома. При X-сцепленном типе наследования мутация клинически проявляется у мужчин, но в дальнейшем передается только дочерям.

18.7. Синдром Каллмана

Синдром Каллмана – наиболее частая патология, ассоциируемая с мужским бесплодием и имеющая X-сцепленный рецессивный тип наследования. У пациентов с синдромом Каллмана выявлена делеция гена KALIG-1, который локализуется на хромосоме Xp22.3 (B. Franco, S. Guioli et al., 1991). Различные нововыявленные генные аутосомные мутации также могут привести к развитию синдрома Каллмана (S.D. Bianco, U.B. Kaiser, 2009). Для пациентов с данным синдромом характерны гипогонадотропный гипогонадизм и аносмия, кроме этого могут иметь место и другие клинические проявления: лицевая асимметрия, волчья пасть, монохромазия, глухота, крипторхизм и аномалии развития надпочечников. Можно относительно легко индуцировать сперматогенез с помощью гормонального лечения (Y. Miyagawa, A. Tsujimura et al., 2005). До начала лечения рекомендуется генетический скрининг. Лечение гонадотропинами в подавляющем большинстве случаев может привести к естественному зачатию (даже при относительно низком количестве сперматозоидов в эякуляте), следовательно, выявление пораженного гена (сцепленного с X-хромосомой аутосомно-доминантного или аутосомно-рецессивного типа) может обеспечить более точное генетическое консультирование, например позволит определить риск передачи генетических нарушений потомству.

18.8. Легкая форма синдрома нечувствительности к андрогенам (ЛСНА)

Ген рецептора андрогенов (РА) располагается на длинном плече X-хромосомы. Мутации этого гена могут привести к различным формам синдрома нечувствительности к андрогенам (СНА) – от легкой до полной (B.Gottlieb, L.K. Beitel, J.H. Wu, M. Trifiro, 2004). Фенотипическими признаками полной формы синдрома нечувствительности к андрогенам (ПСНА) являются наличие женских наружных половых органов и отсутствие волос на лобке (синдром Морриса). Неполная форма СНА имеет различные фенотипические проявления – от преимущественно женского фенотипа, наружных половых органов промежуточного типа до преимущественно мужского фенотипа с микропенисом, промежуточной гипоспадией и крипторхизмом. Последний вариант фенотипа носит название синдрома Рейфенштейна.

При вышеприведенных тяжелых формах нечувствительности к андрогенам отсутствует риск передачи генетических нарушений в связи с тем, что такие мужчины не могут иметь биологических детей. У пациентов с ЛСНА мужское бесплодие – первичное и иногда единственное клиническое проявление. Дефекты гена РА, вызывающие бесплодие при отсутствии каких-либо других клинических проявлений, – редкая форма болезни. Описано только несколько подобных мутаций у бесплодных мужчин (B. Gottlieb, L.K. Beitel, J.H. Wu, M. Trifiro, 2004; D.G. Tincello, P.T. Saunders, T.B. Hargreave, 1997; B. Gottlieb, R. Lombroso, L.K. Beitel, M.A. Trifiro, 2005; A. Ferlin, C. Vinanzi, A. Garolla et al., 2006; S. Rajender, L. Singh, K. Thangaraj, 2007).

18.9. Другие aberrации X-хромосомы

На X-хромосоме, особенно на премейотических генах, по сравнению с аутосомными хромосомами было выявлено неожиданно большое количество генов со специфическим для яичек или с обогащенным типом экспрессии, которые были гиперэкспрессированы на X-хромосоме (P.J. Wang, J.R. McCarrey, F. Yang, D.C. Page, 2001; P.J. Wang, 2004). К настоящему времени в малых популяционных исследованиях проведен скрининг только по 2 новым генам – USP26 и TAF7L. Связи какого-либо из них с мужским бесплодием выявлено не было (подробнее см. (K. Stouffs, H. Tournaye, I. Liebaers, W. Lissens, 2009; F. Nuti, C. Krausz, 2008).

19. Y-ХРОМОСОМА И МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Впервые связь между азооспермией и делецией длинного плеча Y-хромосомы, обнаруженной микроскопически, была установлена Tiepolo и Zuffardi в 1976 г. (L. Tiepolo, O. Zuffardi, 1976). Сообщения о микроделециях в Y-хромосоме и мужском бесплодии были опубликованы в 1992 г. (K. Ma, A. Sharkey et al., 1992), в дальнейшем был описан еще ряд подобных случаев. Микроделеции были обнаружены в 3 несовпадающих участках Y-хромосомы: AZFa-b-c. Всего через несколько лет после открытия 3 субрегионов AZF, после точного распознавания Y-структуры в Yq11, стало очевидным, что субрегионы AZFb и AZFc накладываются друг на друга, а субрегион AZFd не существует (S. Repping, H. Skaletsky et al., 2002). Делеции, проявляющиеся клинически, захватывают частично или в подавляющем большинстве случаев полностью 1 или более субрегион AZF. Именно они, как правило, представляют собой молекулярно-генетическую основу тяжелой олигозооспермии и азооспермии (C. Krausz, S. Degl'Innocenti, 2006). В каждом регионе (a, b, c) выявлены разные кандидатные гены, однако их роль в сперматогенезе по большей части остается неизвестной (H. Skaletsky, T. Kuroda-Kawaguchi, P.J Minx et al., 2003). Так как делеции возникают в нескольких генах, а не в 1, роль гена AZF не может быть достоверно экстраполирована на основании фенотипа AZF-делеции. Поэтому остается неясным, все ли эти гены вовлечены в контроль по сперматогенезу. Геноспецифические делеции, при которых выпадает только 1 ген, обнаруживались только в субрегионе AZFa. Эти исследования позволяют предпо-

неза и что он, скорее всего, «тонкий настройщик» выработки сперматозоидов (С. Tyler-Smith, С. Krausz, 2009). В субрегионе AZFc был описан новый тип Yq-делеций, ему было дано название «gr/gr-делеция» (S. Repping, H. Skaletsky, 2003). При этой делеции выпадает половина субрегиона AZGc, что приводит к изменению процента мультикопий генов, расположенных внутри этого субрегиона (таких как DAZ, CDY1, BPY2).

19.1. Клинические проявления микроделеций Y-хромосомы

Клиническая значимость Yq-делеций долгое время обсуждалась в основном из-за больших различий в их встречаемости по данным различных авторов, а также из-за наличия этих делеций у фертильных мужчин. Сейчас, после более 10 лет клинических исследований, можно заключить, что:

- 1) делеции Y-хромосомы не встречаются у мужчин с нормоспермией, поэтому очевидным является ее негативное влияние на сперматогенез (С. Krausz, G. Forti, K. McElreavey, 2003);
- 2) делеции Y-хромосомы наиболее часто встречаются у мужчин с азооспермией (8–12%), далее у мужчин с олигозооспермией (7%);
- 3) делеции крайне редко обнаруживаются у мужчин с концентрацией сперматозоидов > 5 млн/мл (около 0,7%);
- 4) делеции наиболее часто возникают в субрегионе AZFc (приблизительно 65–70%), далее – в субрегионах AZFb и AZFb+c или AZFa+b+c (25–30%), в то время как делеции в субрегионе AZFa встречаются значительно реже (5%);
- 5) полная делеция субрегионов AZFa и AZFb связана с тяжелым тестикулярным фенотипом, синдромом клеток Сертоли и сперматогенным блоком соответственно. Полная делеция субрегиона AZFc приводит к различному фенотипу, от азооспермии до олигозооспермии;
- 6) классическая делеция AZF не связана с повышенным риском крипторхизма или рака яичка (подробнее см. (С. Krausz, S. Degl'Innocenti, 2006).

Специфичность и вышеприведенные генотипические/фенотипические корреляции дают основания для проведения анализа делеций Y-хромосомы в диагностических и прогностических целях при выделении сперматозоидов из яичек (С. Krausz,

S. Degl'Innocenti, 2006). В случае gr/gr-делеции такой четкой корреляции генотип/фенотип нет. Этот тип частичных AZFc-делеций обнаруживается и у мужчин с нормоспермией, хотя и значительно реже (0,5–1%) по сравнению с мужчинами с нарушенным сперматогенезом. В самом крупном на сегодняшний день исследовании мужчин белой расы было обнаружено, что у носителей gr/gr-делеций в 7 раз повышен риск развития олигозооспермии (С. Giachini, I. Laface et al., 2008). Фенотипические проявления могут варьировать в различных этнических группах в зависимости от состояния Y-хромосомы (P.H. Vogt, 2005; С. Krausz, С. Giachini et al., 2009). Недавний метаанализ исследований, в которых не было отклонений в методологии и отборе пациентов, показал, что общий риск снижения сперматогенеза у носителей gr/gr-делеции равен 2,4 (L. Visser, G.H. Westerveld, 2009). Также сообщалось, что gr/gr-делеции являются потенциальным фактором риска герминогенных опухолей яичка (L. Visser, G.H. Westerveld et al., 2005). Тем не менее необходимо дальнейшее подтверждение этих данных в исследованиях «случай–контроль» с определением влияния этнических и географических факторов. После зачатия делеция Y-хромосомы обязательно передается по мужской линии, поэтому необходимо проводить генетическое консультирование. В большинстве случаев микроделеции у сыновей – такие же, как и у отцов (J.P. Mulhall et al., 1997; S.J. Silber, R. Alagappan, L.G. Brown, D.C. Page, 1998; A. Kamischke et al., 1999; С. Mau Kai et al., 2008), но имеются сообщения о том, что у сыновей размер микроделеций более обширен (L. Stuppia et al., 1998).

Существует предположение, что наличие частичных AZFc-делеций (gr/gr и b2/b3) может являться фактором предрасположенности к полной AZFc-делеции в следующих поколениях (F. Zhang, С. Lu, Z. Li et al., 2007). Фенотип сыновей может сильно варьировать, и поэтому нельзя точно прогнозировать степень нарушения сперматогенеза (олиго- или азооспермия) из-за различного генетического фона и наличия/отсутствия потенциальных токсических воздействий факторов окружающей среды на сперматогенез. У значительной части сперматозоидов с полной AZF-делецией отсутствует половая хромосома (J.P. Siffroi et al., 2000; J. Jaruzelska et al., 2001), что определяет потенциальный риск развития синдрома Тернера (45,X0) и других фенотипических нарушений, связанных с мозаицизмом половых хромосом, включая промежуточные половые органы. Скрининг по микроделециям Y-хромосомы у пациентов, имеющих мозаичный 46,XY/45,X0 кариотип с про-

межуточными половыми органами и/или признаками синдрома Тернера, показал относительно высокую распространенность AZFc-делеции (33%) (P.C. Patsalis, C. Sismani et al., 2002).

Другие данные также позволяют предположить, что микроделеции Yq могут быть связаны с общей нестабильностью Y-хромосомы, приводя к формированию клеточных линий 45,X0 (C. Le Bourhis, J.P. Siffroi, K. McElreavey, J.P. Dadoune, 2000; P.C. Patsalis, N. Skordis, C. Sismani et al., 2005;). Несмотря на этот теоретический риск, дети, рожденные от отцов с микроделециями Yq фенотипически нормальны (M. Simoni, E. Bakker, C. Krausz, 2004; C. Krausz, S. Degl'Innocenti, 2006). Это может быть связано со сниженным уровнем имплантации и более высокой частотой самопроизвольных аборт, если у эмбриона развивается кариотип 45,X0. Мальчики, рожденные после применения ИКСИ у отцов с микроделециями в Y-хромосоме, подлежат диспансерному наблюдению для оценки их фертильного статуса. Также целесообразно проведение криоконсервации сперматозоидов в молодом возрасте. Принимая во внимание тот факт, что только в одном исследовании сообщалось о повышенном риске развития герминогенных опухолей яичка у носителей gr/gr-делеции, проведение превентивных мероприятий (например, ультразвуковое исследование (УЗИ) яичек) у их сыновей можно будет рассматривать в том случае, если появятся исследования, подтверждающие эту необходимость.

19.2. Выявление микроделений в Y-хромосоме

Благодаря Клиническим рекомендациям Европейской ассоциации андрологов (ЕАА) [60] и программе внешнего контроля за качеством (<http://www.emqn.org/emqn/>), тестирование Y-хромосомы становится более гомогенным и доступным в различных генетических лабораториях. Показания для скрининга AZF-делений основываются на количестве сперматозоидов и включают в себя азооспермию и тяжелую олигозооспермию (< 5 млн. сперматозоидов/мл эякулята). Клинические рекомендации ЕАА устанавливают праймеры (2 маркера для каждого региона и контрольные маркеры для Yp- и X-хромосомы), которые способны выявить до 85% клинически значимых делений (Simoni, E. Bakker, C. Krausz, 2004). Изначально большая вариация в частоте делений возникла вследствие технических проблем и использования неиспытанных маркеров,

делеции проводится по схожему методу, основанному на полимеразной цепной реакции – ПЦР (2 маркера), и описанному Repping и соавт. (S. Repping, H. Skaletsky, 2003). Тем не менее в недавнем мультицентровом исследовании было определено 5% ложноположительных результатов (C. Krausz, C. Giachini et al., 2009).

Наличие делеций должно подтверждаться анализом дозового эффекта гена (N. Machev, N. Saut, 2004; C. Krausz, C. Giachini et al., 2009).

При использовании ИКСИ у мужчин с ОА нет необходимости в проведении скрининга для выявления микроделеции, так как сперматогенез не должен быть нарушен.

Для пациентов с тяжелыми нарушениями сперматогенеза (концентрация сперматозоидов < 5 млн/ эякулят) рекомендуется выполнять скрининг для выявления микроделеции Yq и в диагностических, и в лечебных целях. Более того, это имеет важное значение для генетического консультирования (см. ниже).

Если микроделеции AZFa или AZFb Y-хромосомы обнаружены, не следует выполнять процедуры по выделению сперматозоидов, так как шанс их обнаружения чрезвычайно низок. Доказано, что gr/ gr-делеции являются значительным фактором риска нарушения сперматогенеза, однако требуются дальнейшие доказательства прогностической значимости gr/gr в развитии герминогенных опухолей яичка.

Если мужчина с микроделециями Y-хромосомы и его партнерша хотят воспользоваться ИКСИ, их следует осведомить о том, что микроделеции наследуются сыновьями, но не дочерьми. У сына, который наследует микроделецию Y-хромосомы от отца, будут нарушения фертильности, так как полная делеция AZF не встречается у мужчин с нормозооспермией.

19.3. Аутосомные мутации и тяжелые фенотипические изменения (включая бесплодие)

Некоторые унаследованные мутации связаны с тяжелыми или множественными генерализованными нарушениями в состоянии здоровья, которые сочетаются с бесплодием (табл. 5). Такие пациенты находятся под наблюдением врачей с раннего возраста. Даже при больших возможностях лечения целесообразность последнего должна рассматриваться в контексте заботы о человеке в целом и способностью пары в последующем заботиться о ребенке надлежащим образом.

**Редкие наследственные синдромы,
ассоциированные с бесплодием и другими заболеваниями**

Патология	Фенотип	Генетическая основа
Синдром Прадера–Вилли (Prader–Willi)	Крипторхизм, гипоспадия, нарушение толерантности к углеводам, ожирение, задержка умственного развития, низкорослость	Делеция 15q12 на X-хромосоме (Staessen C., Tournaye H., van Assche E. et al., 2003), наследуемой от отца
Синдром Лоуренса–Муна–Барде–Бидля (Bardet–Biedle)	Сочетание низкорослости, пигментной дегенерации сетчатки, трофических поражений дисков зрительных нервов, гипогонадизма, ожирения, задержки умственного развития, пигментации сетчатки, полидактилии, пигментной ретинопатии, нарушения функции или морфологии почек	Аутосомно-рецессивный тип наследования, 16q21
Церебральная атаксия и гипогонадотропный гипогонадизм	Евнухоидизм, нарушение походки и речи	Аутосомно-рецессивный тип наследования
Синдром Нуна	Маленький рост, крыловидная шея, аномалии со стороны сердца и легких, крипторхизм	Аутосомно-доминантный тип наследования
Миотоническая дистрофия	Мышечная дистрофия, атрофия яичек	Аутосомно-доминантный тип наследования, 19q13.3
Поликистоз почек с доминантным типом наследования	Кисты почек, обструкция за счет кист в придатке яичка	Аутосомно-доминантный тип наследования, 16p13.3 и 4q
Дефицит 5-альфа-редуктазы	Гипоспадия (промежностная или мошоночная формы), вагинальный карман, незрелый женский фенотип	Аутосомно-рецессивный тип наследования

19.4. Мутации при муковисцидозе и мужское бесплодие

Основной причиной муковисцидоза служат мутации гена белка CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) – трансмембранного регулятора муковисцидоза. Муковисцидоз – одно из наиболее частых в европейской популяции наследственных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом передачи; 4% больных муковисцидозом являются носителями мутации гена – CFTR. Этот ген локализуется на коротком плече 17-й хромосомы. Он кодирует мембранный белок, который функционирует как ионный канал, одновременно оказывая влияние на формирование семявыбрасывающих протоков, семенных пузырьков, семявыносящих протоков и дистальных 2/3 придатков яичек.

С мутацией гена CFTR ассоциировано врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока (ВДОСП, CBAVD – Congenital bilateral absence of the vas deferens). ВДОСП обнаружено у 2% мужчин с ОА, наблюдающихся в клинике Эдинбурга (R. Donat, A.S. McNeill, D.R. Fitzpatrick, T.B. Hargreave, 1997). В различных странах доля таких мужчин среди больных с ОА варьирует.

У каждого 2-го пациента с ВДОСП отмечаются заболевания верхних дыхательных путей. Клинически отсутствие семявыносящих протоков часто не выявляется, поэтому для исключения ВДОСП всех пациентов с азооспермией следует очень тщательно обследовать, особенно мужчин с объемом спермы $< 1,5$ мл и pH < 7 .

Приблизительно 1500 мутаций гена CFTR представлены в соответствующей базе данных (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). Опубликовано большое количество работ с результатами исследований мужчин с ВДОСП на наличие различного рода мутаций. Результаты исследований говорят о том, что чем больше объем и число определений (тестов), тем выше процент мужчин, у которых эти мутации обнаруживаются. Среди 449 мужчин с ВДОСП мутация Delta F508 была обнаружена у 244, мутация R117H у 54, а мутация W1282X – у 37 мужчин; 63 другие мутации были найдены у 19 мужчин, даже при неполном объеме генетических исследований (M. De Braekeleer, C. Ferec, 1996).

Поскольку найденных и изученных мутаций у этих больных больше числа определений, следует предполагать, что у всех мужчин с ВДОСП высока вероятность обнаружения тех или иных му-

образно, так как большинство из них в этой специфической популяции мужчин встречается крайне редко.

Мутации могут быть найдены в обеих копиях гена CFTR, однако у большинства мужчин с ВДОСП мутация обнаруживается только в 1-й аллеле. У некоторых из этих, предположительно гетерозиготных, случаев носительства, может присутствовать неизвестная 2-я мутация. Наличие другого механизма наследования подтверждается тем, что у 2/3 мужчин с ВДОСП также обнаруживается отличающаяся последовательность ДНК (5-я аллель) в кодирующей области гена CFTR (M. Chillon, T. Casals, B. Mercier, 1995). Наличие аллеля 5T признается скорее «мягкой» мутацией, чем полиморфизмом. У каждого пациента с ВДОСП необходимо проводить анализ гена CFTR.

Мужчины с ВДОСП часто имеют умеренной степени выраженности клинические проявления муковисцидоза (например, наличие в анамнезе частых легочных инфекций). Следует проводить наблюдение за детьми, являющимися гомозиготными или гетерозиготными носителями по наличию мутации в гене CFTR, родившимися после ИКСИ, в тех случаях, когда у отца имеется ВДОСП.

В случае выявления у мужчины ВДОСП важно проверить его и его партнершу на наличие мутаций муковисцидоза. Если женщина будет являться носителем мутации гена CFTR, пара должна очень тщательно взвесить необходимость использования спермы мужа для ИКСИ, поскольку шанс рождения ребенка с муковисцидозом составит 25%, если ребенок будет гетерозиготным и 50% – если гомозиготным носителем. Если у партнерши искомые мутации не выявлены, шанс наличия у нее неизвестной ранее мутации составляет приблизительно 0,4%. При таких обстоятельствах вероятность рождения ребенка с муковисцидозом от гетерозиготного партнера составляет 1:410.

19.5. Одно- или двустороннее отсутствие или патология семявыносящего протока и аномалии почек

Односторонняя аплазия семявыносящего протока обычно сочетается с отсутствием ипсилатеральной почки (M.J. Drake, F.M. Quinn, 1996), что, вероятно, являет собой пример сцепленного наследования. При односторонней аплазии семявыносящего протока мужчины, как правило, остаются фертильными. Чаще всего данное состояние диагностируется как случайная находка во время вазэктомии.

У мужчин с односторонним отсутствием семявыносящего протока и мутациями муковисцидоза могут встречаться те же генетические болезни, что и у мужчин с истинным ВДОСП. Тем не менее следует помнить, что у мужчин с двусторонним отсутствием семявыносящего протока и аномалиями развития почек дефектов в гене CFTR не обнаруживается (A. Augarten, Y. Yahav, B.S. Kerem, 1994). Мутации гена CFTR являются наиболее частой причиной мужского бесплодия, связанного с врожденным дву- или односторонним нарушением проходимости или отсутствием семявыносящих протоков.

Мужчины, у которых выявлено одностороннее отсутствие семявыносящего протока и нормальные почки, или же двустороннее отсутствие, или двусторонние нарушения со стороны семявыносящих протоков, должны быть протестированы на наличие мутаций муковисцидоза. Если результаты отрицательные, а состояние почек ранее не было определено, показано выполнение УЗИ. Диагностические находки могут варьировать от сочетания одностороннего отсутствия ипсилатеральной почки и семявыносящего протока до двусторонней аномалии со стороны семявыносящих протоков и почек. Данные примеры показывают, что ВДОСП является генетически гетерогенным заболеванием.

19.6. Неизвестные генетические нарушения

Принимая во внимание, что большое количество предполагаемых генов вовлечено в сперматогенез, можно предположить, что мутации или полиморфизм генов-кандидатов, регулирующих сперматогенез, лежат в основе большинства идиопатических форм нарушения сперматогенеза (F. Nuti, C. Krausz, 2008). Тем не менее, несмотря на интенсивные поиски новых генетических факторов, никаких клинически значимых мутаций/полиморфизма генов (кроме тех, которые связаны с Y-хромосомой) до сих пор выявлено не было (подробнее см. (C. Krausz, C. Giachini, 2007; F. Tuttmann, E. Rajpert-De Meyts, E. Nieschlag, M. Simoni, 2007; F. Nuti, C. Krausz, 2008). Внедрение новых аналитических методов, вероятно, приведет к существенному продвижению в этой области (D.T. Carrell, C. De Jonge, D.J. Lamb, 2006; K.I. Aston, D.T. Carrell, 2009). В случаях недостаточного числа сперматозоидов использование метода ИКСИ позволяет мужчинам с тяжелыми нарушениями сперматогенеза иметь детей в тех ситуациях, которые прежде рассматривались как безнадежные. Это привело к озабоченности тем, что дети, которые появились на свет бла-

годаря ИКСИ, могут рождаться с врожденными аномалиями, так как при данном методе дефектные сперматозоиды могут обойти защитные барьеры женского полового тракта и яйцеклетки. При этом, если ранее яйцеклетка не могла быть оплодотворена, то ИКСИ дает ей такую возможность. Кроме того, статистика врожденных аномалий, предоставленная центрами, применяющими технологию ИКСИ, не демонстрирует какого-либо превышения частоты встречаемости врожденных пороков по сравнению с общей популяцией. Тем не менее дети, рожденные с использованием ИКСИ, имеют повышенный риск развития хромосомных аберраций *de novo* (почти в 3 раза выше, чем при естественном зачатии) и врожденных структурных аномалий, переданных от отца (A. Van Steirteghem, M. Bonduelle, P. Devroey, I. Liebaers, 2002; M. Bonduelle, E. Van Assche, 2002; ESHRE, 2007). Показания к ИКСИ постоянно расширяются, включая оплодотворение с использованием незрелых форм сперматозоидов. Это подчеркивает важность дальнейшего мониторинга частоты встречаемости аномалий развития плода путем детального анализа генов разных подгрупп, соответствующих клиническому и «молекулярному» диагнозу отца.

19.7. Фрагментация ДНК сперматозоидов

Частота повреждения ДНК в генах сперматозоидов мужчин с олигозооспермией повышена. Это снижает возможность оплодотворения естественным путем и, в меньшей степени, оплодотворяющую способность сперматозоидов при применении таких методов, как ИКСИ. В этих случаях (фрагментация ДНК, повреждение ДНК) отмечается более высокая частота ранних выкидышей (A. Zini, J. Meriano et al., 2005; A. Zini, M. Sigman, 2009). Частота ранних выкидышей может уменьшаться после перевязки варикозно расширенных вен семенного канатика (A. Zini, A. Blumenfeld, J. Libman, J. Willis, 2005; M. Smit, J.R. Comijn, 2010).

19.8. Генетическое консультирование и ИКСИ

Бесплодие – это проблема пары, и лучше ее решать совместно, усилиями обоих партнеров. Лучший вариант лечения тот, с которым согласились оба партнера после полного обсуждения деталей генетического риска. Исходно паре необходимо дать полную информацию о рисках для ребенка и помочь им решить воп-

та пожеланий пары и интересов будущего ребенка отказ пары от применения ИКСИ может быть этически оправданным.

Когда оба партнера являются носителями генетических дефектов (например, мутации гена, вызывающего муковисцидоз), вероятность того, что у ребенка разовьется клиническое проявление патологии и наступит смерть в раннем возрасте после нескольких лет болезни, может достигать 50%. Тем не менее ряд клиницистов и персонал клиник, занимающихся лечением бесплодия, признают неэтичной ситуацию, когда интересы общества, связанные с обязанностями по отношению к будущему ребенка, перевешивают пожелания конкретной пары. Если противоречия подобного рода разрешаются консенсусом, то интересы будущего ребенка, по всей видимости, должны иметь приоритет над интересами пары. Пара также должна рассмотреть возможность предимплантационной диагностики возможной патологии с целью наступления беременности изначально здоровым плодом.

Существует необходимость в разработке и широком внедрении в медицинскую практику профилактических мероприятий, в частности предимплантационной генетической диагностики, которая проводится в рамках программы экстракорпорального оплодотворения и дает возможность генетической селекции эмбрионов у пациентов с генетическими нарушениями (О.Д. Никитин и соавт., 2011).

Цитогенетический анализ позволяет в короткие сроки проводить дифференциальную диагностику генетических дефектов и аномальных хромосом.

Это перспективное направление требует дальнейшей разработки и усовершенствования (П. Цветкова и соавт., 2012). Больным бесплодием при азооспермии необходимо проводить цитогенетическое исследование для дифференцирования патологии и выбора адекватной тактики андрологической реабилитации.

Пациентам с выявленными генетическими аномалиями и проявлениями гипогонадизма необходимо проводить гормонотерапию по заместительному типу или стимулирующему типу в целях поддержания андрологического статуса (Ф.И. Костев и соавт., 2013).

У мужчин с нарушениями количественных показателей эякулята (общее количество сперматозоидов, количество неподвижных или морфологически незрелых форм) отмечают изменения качественных показателей, а именно – повышение степени фрагментации ДНК и уровня анеуплоидий. Выявление генетических нарушений у пациентов с расстройствами репродуктивной

функции позволят улучшить лечебно-диагностическую и консультативно-диагностическую помощь супружеским парам с бесплодием, а также совершенствовать мероприятия, направленные на профилактику бесплодия (Ю.Б. Борис и соавт., 1998; П. Цветкова и соавт., 2012;).

В связи с новыми достижениями в расшифровке и идентификации генетических механизмов бесплодия и появлением ИКСИ требуется глубокое понимание вопросов генетики клиницистами и обществом.

Диагностические новации позволят с течением времени определять генетическую основу все большего числа заболеваний и диагностировать известные болезни за меньшую стоимость. Для некоторых из этих заболеваний, вероятно, в будущем станет возможным применение генотерапии.

Знания о частоте и характере генетических нарушений у пациентов с нарушением репродуктивной функции позволяет улучшить лечебно-диагностическую и консультативно-диагностическую помощь супружеским парам с бесплодием, а также совершенствовать мероприятия, направленные на профилактику бесплодия.

Стандартный анализ кариотипа следует выполнять всем мужчинам с нарушениями сперматогенеза (< 10 млн. сперматозоидов/мл), которые обращаются к методу оплодотворения *in vitro* путем внутрицитоплазматического введения сперматозоидов (ИКСИ) (D.T. Carrell, 2008). Мужчинам с синдромом Клайнфельтера с возрастом может понадобиться применение андрогензаместительной терапии. Все мужчины с синдромом Клайнфельтера, которым была выполнена биопсия яичка с целью выделения сперматозоидов, в последующем нуждаются в длительном наблюдении за эндокринным статусом.

Мужчинам с тяжелыми нарушениями сперматогенеза (< 5 млн. сперматозоидов/мл) настоятельно рекомендуется выполнять тест на микроделеции Yq (M. Simoni, E. Bakker, C. Krausz, 2004; C. Krausz, S. Degl'Innocenti, 2006;). Если у мужчины выявлены структурные аномалии семявыносящего протока (билатеральное отсутствие семявыносящего протока, унилатеральное отсутствие семявыносящего протока), важно исключить наличие у него и партнерши мутаций гена, вызывающего муковисцидоз (CFTR) (M. De Braekeleer, C. Ferec, 1996).

Генетическое консультирование является обязательным как для пар, у которых при клиническом или генетическом обследо-

которые могут быть потенциальными носителями наследственных болезней (D.K. Griffin, K.A.Finch, 2005).

Посттестикулярные причины бесплодия:

- нарушения транспорта спермы;
- врожденные нарушения;
- приобретенные нарушения;
- функциональные нарушения;
- нарушения подвижности или функции сперматозоидов;
- врожденные нарушения хвостовой части сперматозоидов;
- нарушение созревания сперматозоидов;
- иммунологические нарушения;
- инфекции;
- сексуальная дисфункция;
- нарушения транспорта спермы.

Врожденные аномалии транспорта спермы встречаются достаточно редко и обусловлены отсутствием или атрезией участков канальцевой системы мужского репродуктивного тракта. У мужчин с фиброзом мочевого пузыря повышена частота врожденного недоразвития или отсутствия основной части придатка яичка, семявыносящего протока и семенных пузырьков. Отсутствие семенных пузырьков всегда сопровождается азооспермией, нарушением коагуляции спермы при эякуляции и отсутствием в сперме фруктозы. При синдроме Янга, связанном с легочной патологией, ультраструктура ресничек нормальна, но отток спермы из эпидидимиса затруднен по причине сгущения спермы, что приводит к азооспермии.

Приобретенные нарушения транспорта спермы, как правило, связаны с бактериальными инфекциями, приводящими к развитию острого или хронического воспаления в эпидидимисе с последующим образованием рубцовой ткани и обструкцией. Помимо вазэктомии, случайная перевязка семявыносящего протока возможна при оперативном лечении паховых грыж, орхидопексии и даже во время варикоцелэктомии.

Функциональная обструкция транспорта спермы возникает в результате нарушения иннервации при травме симпатических нервов во время оперативного удаления забрюшинно-расположенных лимфатических узлов или при операциях на органах малого таза. Нарушение иннервации может стать причиной недостаточного сокращения семявыносящего протока с последующей недостаточностью эмиссии, а также нарушения сокращения шейки мочевого пузыря в период эякуляции и, как следствие, ретроградной эякуляции. Повреждение спинного мозга может при-

водить к пара- и тетраплегиям с последующей эректильной дисфункцией и нарушением эиссии и эякуляции. Нарушать работу симпатической нервной системы могут многие лекарственные препараты, такие как транквилизаторы, антидепрессанты, гипотензивные лекарственные средства.

При посттестиккулярном бесплодии, которое связано с нарушением транспорта нормальной спермы, выработкой специфических антител к сперме, с ретроградной эякуляцией обструкция может происходить на любом уровне: в проксимальных отделах на уровне придатка или в дистальных отделах на уровне семявыносящих протоков. Примерно в 6% случаев мужское бесплодие обусловлено обструкцией семявыносящих протоков.

20. ОБСТРУКТИВНАЯ АЗООСПЕРМИЯ

Обструктивная азооспермия (ОА) – отсутствие сперматозоидов и герминогенных клеток в эякуляте и постэякуляторной моче в связи с двусторонней обструкцией семявыносящих протоков. ОА встречается реже, чем необструктивная азооспермия (НОА) и наблюдается у 15–20% мужчин с азооспермией. Среди причин экскреторной аспермии на первом месте стоят эпидидимиты специфической и неспецифической природы. При этом чаще поражается эпидидимодифференциальная петля, что обусловлено наличием большого количества извилин протока хвоста придатка и особенностями его функций, предполагающими скопление сперматозоидов. Нередко причиной экскреторной аспермии являются аномалии развития различных отделов семявыносящего тракта.

Их делят на три группы:

- 1) агенезия;
- 2) атрезия;
- 3) удлинение или петлеобразование.

Часто эти аномалии сочетаются с крипторхизмом (В.Г. Горюнов и соавт., 1988; В.Г. Горюнов, К.Е. Кузьмин, 1995). Наиболее распространенные причины развития ОА отражены в таблице 6.

Экскреторно-обструктивное бесплодие у мужчин обусловлено поражением придаточных половых желез, наиболее частой причиной которого является хронический воспалительный процесс с нарушением секреторной функции.

Обтурационная аспермия, как причина экскреторного бесплодия, составляет 6–10% всех причин мужской стерильности

Таблица 6

**Классификация ОА, основанная на уровне обструкции
и причинах ее возникновения (врожденного
или приобретенного характера)**

Состояние	Врожденные причины	Приобретенные причины
Обструкция на уровне придатка яичка	Идиопатическая обструкция на уровне придатка яичка	Постинфекционная (эпидидимит). Послеоперационные кисты придатка яичка
Обструкция на уровне семявыносящего протока	Врожденное отсутствие семявыносящих протоков	Поствазэктомическая. Послеоперационная (ятрогенная: грыжи, операции на мошонке)
Обструкция на уровне семявыбрасывающего протока	Кисты предстательной железы (кисты мюллеровых протоков)	Послеоперационная (операции на шейке мочевого пузыря). Постинфекционная

(В.Г. Горюнов и соавт., 1982; О.Л. Тиктинский, 1985; С.С. Chen и соавт., 1995; І.С. Фітьо, 1998).

Врожденными аномалиями обусловлено 10–27% случаев экскреторного бесплодия. К ятрогенным причинам непроходимости семявыносящих путей относятся случаи пересечения и лигирования семявыносящих путей при грыжесечении, операциях на мочеточнике и толстом кишечнике (В.Г. Горюнов и соавт., 1988; В.Г. Горюнов, Г.Е. Кузьмин, 1995).

У 50% больных обструктивной азооспермией причина заболевания остается не выясненной. При хроническом простатите обтурационная форма инфертильности составляет 5–10% всех форм экскреторного бесплодия (В.Г. Горюнов, В.Н. Буров, 1995).

У мужчин с ОА яички обычно нормальных размеров, уровень ФСГ также в норме. При осмотре можно обнаружить увеличенные в размерах уплотненные придатки яичек. Иногда семявыносящие протоки могут отсутствовать вследствие врожденных причин или оперативных вмешательств в паховой области или на мошонке. Чаще нарушение проходимости у мужчин с первичным бесплодием обнаруживается на уровне придатка яичка; другими уровнями обструкции могут быть семявыносящие и семявыбрасывающие протоки. У 25% мужчин с предполагаемой обструкцией не удается обнаружить сперматозоиды в придатке яичка, что отражает вероятность интратестикулярной обструкции.

20.1. Классификация

Интратастестикулярная обструкция. Интратастестикулярная обструкция составляет 15% всех ОА (W.F. Hendry, 1997). Чаще встречаются приобретенные (например, поствоспалительные или посттравматические обструкции), нежели врожденные формы (например, нарушение соединения сети яичка (rete testis) и выносящих протоков). Приобретенные формы более характерны для нарушений проходимости на уровне придатков яичек и семявыносящих протоков.

Обструкция на уровне придатка яичка. Чаще всего ОА обусловлена обструкцией на уровне придатка яичка и наблюдается у 30–67% мужчин с азооспермией и снижением уровня ФСГ в 2 раза по сравнению с нормой (W.F. Hendry, J.M. Parslow, J. Stedronska, 1983; A.M. Jequier, 1985; W.F. Hendry, 1997; F.H. Pierik, J.T. Vreeburg et al., 1998). Врожденная обструкция на уровне придатка яичка чаще всего манифестирует как ВДОСП, которое в 82% случаев ассоциировано как минимум с одной мутацией гена муковисцидоза (R.D. Oates, J.A. Amos, 1994). ВДОСП часто сочетается с отсутствием дистальной части придатка яичка и агенезией семенных пузырьков (см. разд. «Генетические нарушения при бесплодии»). Другие врожденные формы обструкции (например, нарушение связи между выносящими канальцами и телом придатка яичка, агенезия/атрезия короткой части придатка яичка) встречаются более редко.

Врожденные формы обструкции на уровне придатков яичек часто ассоциированы с хроническими синопульмональными инфекциями (синдром Юнга) (D.J. Handelsman, A.J. Conway, L.M. Boylan, J.R., Turtle, 1984), при которых обструкция возникает из-за механической блокады детритом просвета проксимального отдела придатка яичка. Приобретенные формы ОА носят вторичный характер и являются следствием острых (например, гонококкового) или субклинических форм (например, хламидиозного) эпидидимита, наблюдаются чаще, чем врожденные (R. Schoysman, 1990; S.J. Silber, H.E. Grotjan, 2004) (см. разд. «Инфекции добавочных мужских половых желез»). Острые или хронические травмы могут приводить к повреждению придатка яичка (G.J. Matthews, P.N. Schlegel, M. Goldstein, 1995).

Азооспермия также может быть вызвана хирургическим вмешательством на придатке яичка, на пример удалением кисты. Вторичное нарушение проходимости на уровне придатка яичка

как результат длительно текущей обструкции в дистальных отделах может быть рассмотрено в случае планируемого хирургического восстановления семявыносящих протоков (K. Jarvi, A. Zini, M.B. Buckspan et al., 1998).

Обструкция на уровне семявыносящих протоков. Непроходимость на уровне семявыносящих протоков является самой частой причиной приобретенной ОА после вазэктомии с целью хирургической контрацепции и возможным последующим повреждением герминогенных клеток и фиброзом (D. Raleigh, L. O'Donnell et al., 2004; C.M. McVicar, D.A. O'Neill et al., 2005). Приблизительно 2–6% мужчин после хирургической контрацепции обращаются за восстановлением проходимости семявыносящих протоков. У пациентов, которым ранее выполнялась вазовазостомия, в 5–10% случаев развивается обструкция на уровне придатков яичек в результате разрыва канальцев, что обязательно требует выполнения эпидидимовазостомии. Обструкция семявыносящего протока также может являться осложнением операций по поводу паховых грыж (Y.R. Sheynkin et al., 1998). Полипропиленовая сетка, применяемая при герниопластике, может вызывать фибропластический ответ в окружающих тканях с вовлечением или полной облитерацией семявыносящих протоков (D. Shin, L.I. Lipshultz et al., 2005).

Наиболее частая врожденная причина обструкции семявыносящих протоков – ВДОСП – часто сопровождается муковисцидозом. Односторонняя агенезия или частичный дефект семявыносящего протока ассоциируется с аномалиями контралатерального протока или агенезией почек в 80 и 26% случаев соответственно (P.N. Schlegel, D. Shin, M. Goldstein, 1996). Генетические нарушения при бесплодии). Обструкции на уровне дистальной части семявыносящего протока включают ВДОСП и случайное повреждение семявыносящего протока при выполнении герниопластики (A. Borovikov, 1995).

Обструкция на уровне семявыбрасывающих протоков. Обструкция на уровне семявыбрасывающего протока наблюдается приблизительно у 1–3% мужчин с ОА (W.F. Hendry, 1997). Эти обструкции могут быть следствием воспаления или сдавления кистами. Обструкции из-за кист обычно носят врожденный характер (например, киста мюллерова протока или киста мочеполювого синуса/ семявыбрасывающего протока) и локализуются в медиальной части простаты между семявыбрасывающими протоками. В мочеполювом синусе измененные один или оба семявыбрасывающих протока опорожняются в кисту, тогда как при аномалиях

мюллерова протока семявыбрасывающие протоки смещены латерально и сдавлены кистой (T.D. Schuhrke, G.W. Kaplan, 1978).

Парамедианные или латеральные внутрипростатические кисты – кисты вольфовых протоков – редкая патология в клинической практике (B.V. Surya, R. Washecka, J. Glasser, K.E. Johanson, 1988). Поствоспалительные обструкции семявыбрасывающего протока носят вторичный характер и являются следствием острого, подострого или хронического уретропростатита (I. Schroeder-Printzen, M. Ludwig, F. Kohn, W. Weidner, 2000).

Врожденные или приобретенные полные обструкции семявыбрасывающих протоков зачастую сопровождаются небольшим объемом эякулята, уменьшением уровня или отсутствием семенной фруктозы и кислым pH семенной плазмы. Семенные пузырьки обычно расширены (переднезадний диаметр > 15 мм) (E. Kuligowska, C.E. Baker, R.D. Oates, 1992; I. Schroeder-Printzen, M. Ludwig, F. Kohn, W. Weidner, 2000).

Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков. Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков может быть связана с локальной нейропатией (G.M. Colpi, F. Casella et al., 1987). Это патологическое состояние часто ассоциируется с уродинамическими расстройствами, так как наблюдается ампуловезикальная атония или повышение давления в семявыбрасывающем протоке, подтверждаемое данными вазографии. Функциональные нарушения проходимости в дистальной части семявыносящих протоков отмечаются при ювенильном сахарном диабете и поликистозной болезни почек (W.F. Hendry, D. Rickards, J.P. Pryor, L.R. Baker, 1998); однако в большинстве случаев какой-либо общей патологии обнаружить не удастся. Результаты анализа эякулята варьируют между азооспермией, криптозооспермией и тяжелой формой ОАТ-синдрома.

Сбор анамнеза проводится по тем же пунктам, что и при мужском бесплодии в целом. Необходимо целенаправленно выяснить наличие или отсутствие:

- гемоспермии;
- болей после эякуляции;
- предшествующего или текущего уретрита или простатита;
- ирритативных симптомов и симптомов обструкции мочевых путей;
- предшествующего увеличения мошонки, болей или операций на ней;

- предшествующей грыжи или травм;
- хронических синопульмональных инфекций.

Клинический осмотр необходимо проводить по тем же принципам, как и при мужском бесплодии. На ОА указывают следующие признаки:

- объем по крайней мере 1 яичка > 15 мл (хотя при ОА в сочетании с частичной тестикулярной недостаточностью могут обнаруживаться и меньшие по объему яички);
- увеличенный и уплотненный придаток яичка;
- узелки в придатке яичка или в семявыносящих протоках;
- отсутствие или частичная атрезия семявыносящего протока;
- признаки уретрита;
- изменения в предстательной железе.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ необходимо проведение по крайней мере 2 анализов эякулята с интервалом в 2–3 мес. Азооспермия подразумевает отсутствие сперматозоидов после центрифугирования при 400-кратном оптическом увеличении. Требуется тщательное повторное исследование мазков после повышения концентрации эякулята. Если ни одного сперматозоида не было найдено в нативных препаратах, необходимо центрифугировать весь образец (600 об/мин в течение 15 мин.). Полученный конгломерат необходимо исследовать на наличие сперматозоидов.

Наличие эякулята в объеме $< 1,5$ мл, кислой среды ($\text{pH} < 7$) и низкий уровень в ней фруктозы говорят о возможной обструкции семявыбрасывающего протока или ВДОСП. Если объем эякулята не значительный, следует провести исследование анализа мочи на наличие сперматозоидов после эякуляции. Их обнаружение в моче подтвердит нарушение проходимости семявыбрасывающего протока. Отсутствие сперматозоидов и незрелых герминогенных клеток в эякуляте позволяет предполагать наличие обструкции на уровне проксимальной или дистальной части семявыносящего протока.

При обструкции семявыносящих путей в семенных канальцах и сперматидеях появляются дегенеративные изменения (Hamasaki, 1990). Сперматогенез сохраняется лишь в тех случаях, когда обструкция не длительная (Н.О. Миланов и соавт., 1989; Л.П. Имшенецкая, И.Ф. Юнда, И.И. Горпинченко и соавт., 1991).

В формировании патоспермии играют роль антилизоцимный признак штаммов, их полиантибиотикорезистентность, что свидетельствует о значении персистирующей микрофлоры в разви-

тии экскреторно-токсического бесплодия (М.Д. Кузьмин и соавт., 1989).

Сеть семенника и прямые каналы при обструкции остаются неизмененными (С.С. Flickinger и соавт., 1990). У больных наблюдаются дегенерация семявыносящих канальцев и переполнение тубул придатка яичка (J. Brit, 1981). В придатке снижается высота главных клеток, утолщается базальная мембрана (J.L. Gelly и соавт., 1987).

Уровень ФСГ в сыворотке крови может быть нормальным, что не исключает тестикулярную природу азооспермии (например, нарушение сперматогенеза). У 40% мужчин с первичными нарушениями сперматогенеза уровень ФСГ находится в пределах нормы. Уровень ингибина В имеет более высокую прогностическую ценность в отношении состояния сперматогенеза (F.H. Pierik, J.T. Vreeburg et al., 1998).

Повышается уровень тестостерона и лютеинизирующего гормона, но снижается продукция ФСГ (K. Miyake, 1983). Содержание в плазме крови ФСГ прямо коррелирует с состоянием клеток Сертоли (M. Bergmann и соавт., 1994). Показатели лютеинизирующего гормона и пролактина у больных с азооспермией не играют роли в дифференциальной диагностике тестикулярной и обтурационной азооспермии (Л.П. Имшинецкая, И.И. Горпинченко и соавт., 1990; J. Seqalen и соавт., 1995).

УЗИ мошонки обязательно и помогает выявить признаки обструкции (например, расширение сети яичка, увеличение придатка яичка с кистозными изменениями или отсутствие семявыносящего протока) и исключить признаки дисгенезии яичка (например, неомогенность гистоархитектоники яичка и наличие микрокальцинатов).

Для пациентов с маленьким объемом эякулята и подозрением на дистальную (высокую) обструкцию показано проведение трансуретрального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). По возможности следует выполнять ТРУЗИ в 2 проекциях с использованием высокочастотного датчика (7 МГц) с высокой разрешающей способностью. Найденные при ТРУЗИ изменения: увеличение семенных пузырьков (переднезадний размер 15 мм) (E. Kuligowska, C.E. Baker, R.D. Oates, 1992) и округлые анэхогенные зоны в семенных пузырьках (G.M. Colpi, L. Negri, R.E. Nappi, B. Chinea, 1997) зачастую ассоциированы с обструкцией эякуляторного тракта, особенно при объеме эякулята < 1,5 мл. Известны и другие изменения при ОА – кисты мюллерова протока или кисты мочевого пузыря / семявыбрасывающего протока

(I. Schroeder-Printzen, M. Ludwig, F. Kohn, W. Weidner, 2000), кальцификация семявыбрасывающего протока (R.B. Meacham, D.K. Hellerstein, L.I. Lipshultz, 1993). ТРУЗИ может быть также использовано для аспирации содержимого семенных пузырьков (J..P Jarow, 1996).

Инвазивное обследование, включая биопсию яичка, ревизию мошонки и дистальных отделов семявыносящего протока показано для всех пациентов с ОА, у которых имеется подозрение на приобретенную обструкцию семенных путей. Эксплоративный этап и восстановительные реканализационные операции желательно выполнять одновременно.

В ряде случаев для исключения нарушений сперматогенеза показано выполнение биопсии яичка. Биопсию яичка следует комбинировать с экстракцией тестикулярных сперматозоидов (например, TESE) с целью их криоконсервации и последующего применения при ИКСИ в случаях, когда невозможно выполнить хирургическую реканализацию или ее результаты оказались неэффективными. Балльная система по результатам биопсии яичка представлена в таблице 7 (S.G. Johnsen, 1970).

Таблица 7

**Балльная система по результатам биопсии яичка
(система Джонсена)***

Баллы	Гистологический критерий
10	Нормальный сперматогенез
9	Незначительные нарушения сперматогенеза, много поздних сперматид, дезорганизация эпителия
8	< 5 сперматозоидов в канальце, несколько поздних сперматид
7	Отсутствие сперматозоидов, поздних сперматид, много ранних сперматид
6	Отсутствие сперматозоидов, поздних сперматид, несколько ранних сперматид
5	Отсутствие сперматозоидов и сперматид, много сперматоцитов
4	Отсутствие сперматозоидов и сперматид, несколько сперматоцитов
3	Только сперматогонии
2	Отсутствие герминогенных клеток, только клетки Сертоли
1	Отсутствие сперматогенного эпителия

* По Johnsen, 1970 (S.G. Johnsen, 1970).

20.2. Лечение

На интратестикулярном уровне устранение обструкции невозможно, выполнение реканализации семявыносящего протока не даст результатов; поэтому рекомендуется выполнение TESE или пункционной биопсии. Выделенные сперматозоиды могут быть сразу же использованы для ИКСИ или подвергнуты криоконсервации. Оба метода – TESE и пункционная биопсия (TEFNA, TESA) – позволяют выделить сперматозоиды практически у всех пациентов с ОА.

Микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка (MESA) (S.J. Silber et al., 1988) показана пациентам с ВДОСП. Полученные таким методом сперматозоиды обычно используются для ИКСИ. Обычно одна процедура MESA обеспечивает достаточным количеством генетического материала для нескольких попыток ИКСИ (I. Schroeder-Printzen, G. Zumbé et al., 2000) и сопровождается высокой способностью сперматозоидов к оплодотворению и высокой частотой наступления беременностей (A. Van Peperstraten, M.L. Proctor, N.P. Johnson, G. Philipson, 2006). Пациентам с азооспермией вследствие приобретенной обструкции семенных путей на уровне придатка яичка рекомендуется выполнять микрохирургическую эпидидимовазостомию по типу «конец в конец» или «конец в бок», при этом наиболее предпочтительной техникой операции является микрохирургическая инвагинация эпидидимовазостомы (P.T. Chan, R.A. Brandell, M. Goldstein, 2005). Сохранение сперматогенеза является показанием к вазоэпидидимоанастомозу (А.М. Мухтаров, Д.Д. Мурванидзе, 1988; А.В. Люлько и соавт., 1993). В послеоперационном периоде целесообразно применение лидазы, что предотвращает образование грубой рубцовой ткани (О.Л. Тиктинский и соавт., 1985).

Реконструкция может быть как односторонней, так и двусторонней процедурой; восстановление проходимости и частота беременностей обычно выше при двустороннем вмешательстве. До микрохирургического этапа операции необходимо удостовериться в сохранности проходимости семенных канальцев ниже придатка яичка. Анатомическая реканализация после операции может занять 3–18 мес. Перед микрохирургическим вмешательством (и во всех случаях, когда невозможна реканализация) сперматозоиды придатка яичка должны быть аспирированы и подвергнуты криоконсервации для последующего ИКСИ, если хирурги-

ческая реканализация окажется неэффективной (I. Schroeder-Printzen, G. Zumbe et al., 2000).

Пройодимость восстанавливается в 60–87% случаев (G.J. Matthews, P.N. Schlegel, M. Goldstein, 1995; E.D. Kim, E. Winkel, F. Orejuela, L.I. Lipshultz, 1998; V. Mangoli, S. Dandekar, S. Desai, R. Mangoli, 2008), а общая частота наступления беременностей составляет 10–43%. Успех реканализации может снижаться в результате пред- или интраоперационных находок (например, сопутствующие нарушения морфологии яичка, отсутствие сперматозоидов в семенной жидкости при изучении малых канальцев придатка яичка, выраженный фиброз придатка яичка).

Проксимальная обструкция семявыносящего протока после вазэктомии требует микрохирургического восстановления его проходимости. Вазовазостомия может потребоваться и в редких случаях проксимальной непроходимости семявыносящего протока (ятрогенной, посттравматической, поствоспалительной). Если при исследовании жидкости из семявыносящего протока во время операции сперматозоидов не обнаружено, следует предполагать наличие вторичной обструкции на уровне придатка яичка, особенно если семенная жидкость из проксимального отдела протока представлена тонкими нитями по типу «зубной пасты». В таких случаях показано выполнение микрохирургической вазоэпидидимостомии.

Обычно невозможно исправить протяженные двусторонние дефекты семявыносящего протока, образующиеся при непреднамеренном пересечении/иссечении протока при герниопластике в раннем детстве или при предшествующей орхипексии (A. Borovikov, 1995). В этих случаях проводят аспирацию сперматозоидов из проксимальной части семявыносящего протока (J. Ruiz-Romero, J. Sarquella, J.M. Pomerol, 1994) или применяют методы TESE/MESA для последующей криоконсервации сперматозоидов и ИКСИ. При обширном одностороннем поражении семявыносящего протока, ассоциированном с атрофией контралатерального яичка, для перекрестной вазовазостомии или вазоэпидидимостомии возможно использование здорового семявыносящего протока от атрофированного яичка.

Лечение при обструкции семявыбрасывающего протока зависит от этиологии поражения. При обширных поствоспалительных обструкциях, а также при опорожнении одного или обоих семявыбрасывающих протоков в интрапростатическую срединную кисту может применяться трансуретральная резекция выходных отделов семявыбрасывающих протоков в зоне семенного бугор-

ка (TURED – transurethral resection of the ejaculatory ducts) (B.V. Surya, R. Washecka, J. Glasser, K.E. Johanson, 1988; H. Fisch, S.M. Lambert, E.T. Goluboff, 2006). Резекция может привести к удалению части семенного бугорка. В случаях обструкции вследствие срединной интрапростатической кисты требуется выполнение ее вскрытия и иссечения (B.V. Surya, R. Washecka, J. Glasser, K.E. Johanson, 1988). Интраоперационное применение трансректальной ультрасонографии с ригидным датчиком (TRUS) делает эту процедуру безопаснее. Если оценка дистальной части эякуляторного пути проводится во время этой процедуры, введение метиленового синего (индигокармина) в семявыносящий проток поможет документировать восстановление проходимости семявыбрасывающих протоков. Необходимо оценить ограниченные данные по эффективности хирургического лечения обструкции семявыбрасывающего протока, определяемой в плане наступления спонтанной беременности по сравнению с аспирацией сперматозоидов и ИКСИ.

К осложнениям после TURED относят ретроградную эякуляцию при повреждении шейки мочевого пузыря и рефлюкс мочи в семявыбрасывающие протоки, семенные пузырьки и семявыносящие протоки (что приводит к низкой подвижности сперматозоидов, к окислению среды в эякуляте и эпидидимиту). Альтернативой TURED служат MESA, TESE, аспирация сперматозоидов из проксимальной части семявыносящего протока, из семенных пузырьков под контролем УЗИ и прямая аспирация семенной жидкости из кисты.

В случаях функциональной обструкции дистальных отделов семявыбрасывающих протоков TURED часто улучшает выброс эякулята. В дальнейшем сперматозоиды могут быть получены при антеградном промывании семенного тракта (H. Fisch, S.M. Lambert, E.T. Goluboff, 2006). Сперматозоиды, выделенные с помощью любой из вышеупомянутых хирургических методик, в обязательном порядке должны быть подвергнуты криоконсервации для последующих экстракорпоральных репродуктивных процедур.

20.3. Прогноз

После реконструктивных операций устранение аспермии достигается в 37,7–47%, а беременность наступает у 39% женщин, мужьям которых была выполнена операция. Но малоэффективный в отношении оплодотворяющей способности вазоэпидидимоанастомоз благоприятствует восстановлению дренажной

функции яичка (О.Л. Тиктинский и соавт., 1985; В.Г. Горюнов, В.Н. Буров, 1995).

У пациентов с азооспермией или тяжелой олигозооспермией при яичках нормального размера и нормальном уровне гормонов следует заподозрить наличие обструкции семенного тракта.

Результаты реконструктивной микрохирургической коррекции зависят от причины, вызвавшей обструкцию, ее локализации, а также от опыта хирурга. Стандартными считаются процедуры вазовазостомии и эпидидимовазостомии.

Дополнительно могут быть использованы методики по выделению сперматозоидов, такие как MESA, TESE и пункционная биопсия яичка (TEFNA, TESA). Эти методы должны использоваться только тогда, когда возможна криоконсервация полученного материала.

При азооспермии, вызванной обструкцией на уровне придатка яичка, необходимо выполнять ревизию мошонки с микрохирургической аспирацией сперматозоидов из придатка яичка и их криоконсервацией в сочетании с микрохирургической реконструкцией семенных путей (P.N. Kolettis, A.J. Thomas, 1997).

21. ВАРИКОЦЕЛЕ

Варикоцеле – это распространенное среди мужчин заболевание, возникающее вследствие расширения вен семенного канатика. Варикоцеле – одна из наиболее частых находок у мужчин, обратившихся с проблемой бесплодия. Причина возникновения варикоцеле – нарушение оттока крови вследствие неполноценности или отсутствия клапанов семенных вен. Такой дефект клапанного аппарата в сочетании с продолжительным вертикальным ходом внутренней семенной вены слева приводит к более частому формированию левостороннего варикоцеле (90%). Внутренняя семенная вена справа имеет более наклонный ход, в связи с чем варикоцеле справа обычно не определяется. Возникновение одностороннего, расположенного справа варикоцеле может быть следствием венозного тромбоза, опухоли или situs inversus. Варикоцеле грозит мужчинам бесплодием: примерно в 35–40% пациентов с этим диагнозом обнаруживают первичное бесплодие, а более чем у 80% – вторичное. Полученные за последнее время результаты экспериментальных исследований подтверждают взаимосвязь увеличения кровотока, повышения температуры в яичках и нарушения сперматогенеза.

С помощью венографии Y. Gat et al. (2006) обнаружили, что варикоцеле является билатеральной сосудистой болезнью, при этом правосторонний венозный рефлюкс выявляется у 80% бесплодных мужчин с клинически подтвержденным левосторонним варикоцеле (Y. Gat, M. Gornish, U. Navon et al., 2006).

Повышенный интерес урологов, андрологов и детских хирургов к варикозному расширению вен семенного канатика обуслов-

ния, ибо оно отмечается у 8–20% молодых мужчин и у 8,4% мальчиков 10–15 лет (Ю.Ф. Исаков, А.П. Ерохин, В.И. Гераськин, Ю.П. Воронцов, 1977; D. Frang, G. Rozsahegyi, E. Than, 1978; H. Gall, J. Schierstein, H. Glomania, 1978). Во-вторых, как известно, существует тесная связь нарушений фертильности с варикозным расширением вен семенного канатика, что делает проблему варикоцеле социальной (А.В. Люлько, А.С. Асимов, П.С. Кондрат, 1985; М.В. Корякин, 1988). По данным различных авторов варикоцеле диагностируют у 14–60% больных бесплодием (R.D. Amelar, L. Dubin, 1987; И.Ф. Юнда, 1990).

Варикоцеле возникает вследствие нарушения оттока крови по левой почечной вене в результате ее обструкции (Н.А. Лопаткин, А.В. Морозов, О.А. Налетова, 1980; H. Gall, G. Rudofsky, W. Bahren et al., 1987), впадения яичковой вены в почечную под прямым углом (R.D. Amelar, L. Dubin, 1987; И.Ф. Юнда, 1990).

Ведущим фактором в патогенезе варикоцеле является варикозное расширение вен семенного канатика в результате поступления крови в яичковую вену по аномальным артериовенозным анастомозам (Ю.А. Пытель, В.О. Ким, 1987). Варикоцеле может быть вызвано значительной длиной вены яичка при малом ее просвете, слабостью венозных стенок, нарушением связи верхних отделов семенных вен, вследствие задержанной редукции субкардиальных вен и первичной венозной сети забрюшинного пространства, недостаточностью клапанов вен яичка и многими другими факторами (А.В. Люлько, А.С. Асимов, П.С. Кондрат, 1985). Анализ литературы показывает, что существующие точки зрения на причину развития варикоцеле можно объединить в две группы: 1) причины, нарушающие отток крови из яичка; 2) причины, способствующие ретроградному сбросу крови по внутренней или наружной семенной вене.

Варикозным расширением вен семенного канатика (варикоцеле) страдает от 4,4 до 30,7% (в среднем 16%) мужчин в возрасте от 15 до 25 лет. Развивается оно чаще слева – 80–90% случаев, в 0–20% – с обеих сторон и только 0–2% справа. Исследования с использованием современных диагностических методов показывают встречаемость двустороннего варикоцеле более чем в 40% случаев. Среди взрослых мужчин распространенность варикоцеле составляет около 21%, а в группе мужчин, страдающих бесплодием, эта цифра возрастает до 40%. Примерно у 50% мужчин с варикоцеле обнаруживается ухудшение качества спермы, хотя также у многих мужчин фертильность спермы сохранена. Хроническим простатитом стра-

дает до 52% больных варикоцеле (О.Л. Тиктинский и соавт., 1985; F.R. Parikh и соавт., 1996).

При обследовании инфертильных мужчин с помощью не только физикальных методов, но и с использованием скротальной контактной термографии и ультразвуковой доплерографии, варикоцеле было обнаружено в 91,1% больных: у 19% – с левой стороны, в 1,5% – с правой стороны и в 79,5% – с обеих сторон (P. Nevoux et al., 2011). По данным З.А. Кадырова и соавт. (З.А. Кадыров, О.В. Теодорович, О.О. Зокиров и др., 2007), при использовании ультразвуковой доплерографии у больных бесплодием мужчин варикоцеле было диагностировано в 41,2% случаев. Двустороннее поражение наблюдалось в 26,1% из них.

Проблема варикоцеле привлекает внимание, главным образом, из-за связи этого заболевания с бесплодием. Но связь эта ставится под сомнение из-за того, что приблизительно половина мужчин с варикоцеле бесплодием не страдают. В то же время среди мужчин, обращающихся по поводу бесплодия, больные с варикоцеле составляют 1/3. Вопрос о причинах нарушения сперматогенеза у больных с варикоцеле остается открытым. Существующие теории о повышении тестикулярной температуры, ретроградном кровотоке по яичковой вене и гипоксии сперматогенного эпителия не могут полностью объяснить причины бесплодия при варикоцеле (Б.В. Грицуляк, Н.П. Збирак, 1984; Е.Б. Мазо, М.В. Корякин 1992). Аномалии левой почечной и яичковой вен не являются причиной варикоцеле, однако могут усугубить течение заболевания. Аномальное поступление артериальной крови по артериовенозным анастомозам в яичковую вену ведет к гипоксии яичка с последующим нарушением его функции. Важную роль в патогенезе варикоцеле играет ретроградный ток крови из почечной вены по яичковой вене с несостоятельными или отсутствующими клапанами в гроздевидное сплетение (А.В. Люлько и соавт., 1978; М.В. Корякин, 1988).

Таким образом причины развития варикоцеле можно выделить в две группы:

1. Причины, нарушающие отток крови из яичка.
2. Причины, способствующие ретроградному сбросу крови по внутренней или наружной семенной вене.

Феномен «щипцов» – сдавление устья левой почечной вены между аортой и верхней брыжеечной веной, или повышение давления в левой почечной вене не играют роли в этиологии варико-

внутренней семенной вены (Ю.А. Пытель, В.О. Ким, 1987; Е.Б. Ма-зо и соавт., 1990).

Основной причиной варикоцеле считают обструкцию левой почечной вены, достигающей максимума при положении больного на правом боку и исчезающую при положении на спине. Основными причинами обструкции являются:

- 1) сдавление левой почечной вены в аортomezентериальном углу;
- 2) сдавление левой почечной вены между аортой и связкой Трейтца;
- 3) сдавление aberrантной вены при ее отхождении выше почечной, левой или правой яичковой артерий;
- 4) ретроаортальное положение вены;
- 5) растягивание вены на аорте.

Предрасполагающими факторами при этом являются недостаточность, повреждение или отсутствие клапанов в левой яичковой вене или обходной почечногонадный анастомоз (Б.В. Грицуляк, Н.П. Збирак, 1984; М.М. Васильев и соавт., 2000). По мнению большинства клиницистов, варикоцеле связано с мужской инфертильностью. Однако до сих пор варикоцеле остается загадкой, до сих пор остается недоказанной связь между варикоцеле и инфертильностью. Если варикоцеле является важным этиологическим фактором в развитии инфертильности у мужчин, механическая связь между этими двумя заболеваниями не ясна. Гипотезы, которые связывают мужскую инфертильность с изменением температуры яичек, стероидной функцией яичек, венозным стазом в яичках и ретроградным кровотоком в семенной вене не доказаны (А.В. Люлько и соавт., 1978; Ю.А. Пытель, В.О. Ким, 1987).

Еще недавно вопрос о роли варикоцеле в возникновении бесплодия дискутировался. Сегодня варикоцеле, в т.ч. его бессимптомные формы, считают причиной бесплодия при наличии патологических изменений эякулята. Более того, отмечают, что варикоцеле следует подозревать у всех пациентов с патоспермией, включая азооспермию. Поскольку с помощью осмотра и пальпации удастся выявлять только выраженные изменения сосудов мошонки, для наиболее точной диагностики рекомендуют использовать контактную термографию в сочетании с доплеровской ультразвуковой сонографией (F. Comhaire, A. Mahmoud, 2011).

Варикоцеле – патология, причастная к таким андрологическим нарушениям, как потеря способности к ипсилатеральному росту и развитию яичек, боль и дискомфорт в области половых орга-

нов, нарушение плодовитости (A. Jungwirth et. al, 2001). У пациентов с варикоцеле могут иметь место биохимические изменения в эпидидимальной жидкости, застой в интернальной спермальной вене, повышенная температура в мошонке, гипоксия яичек и ретроградное движение крови (H.I. Al-Daghistani, A.W.R. Hamad, M. Abdel-Dayem et al., 2010). Патогенез является мультифакторальным.

Основными причинами варикозного расширения вен семяного канатика есть ретроградный кровоток в яичковой вене, а рецидив связан с ретроградным кровотоком по необтурированным коллатералям и комуникантам почечно-яичкового бассейна. Прекращение ретроградного тока крови в указанных сосудах служат профилактикой рецидивов варикоцеле и гормональных нарушений (С.О. Возіанов, С.С. Біляк, 2007).

21.1. Классификация

Следующая классификация варикоцеле (R.W. Hudson, R.A. Perez Marrero, V.A. Crawford, D.E. McKay, 1986; WHO, 2000) успешно используется в клинической практике:

- субклиническая форма: вены семенного канатика не пальпируются, нет видимых изменений мошонки в покое и при пробе Вальсальвы, но выявляются специальными методами исследования (доплеровское ультразвуковое сканирование) (С.В. Dhabuwala, S. Hamid, K.S. Moghissi, 1992);
- I степень: пальпируется только при пробе Вальсальвы;
- II степень: пальпируется в покое, видимого расширения вен семенного канатика нет;
- III степень: расширение вен определяется и визуально, и пальпаторно.

21.2. Обследование

Диагноз варикоцеле определяется при физикальном осмотре и подтверждается данными цветной доплеросонографии (WHO, 2000). В клинических центрах, где проводится лечение с помощью антеградной или ретроградной склеротерапии или эмболизации, диагноз должен дополнительно подтверждаться рентгенофлебографией.

Использование современных методов исследования, и в частности УЗИ с доплерографией, в значительной мере способству-

тод дает возможность выявлять расширение вен на субклинической и начальной (бессимптомной) стадиях (Г.М. Алхасов, 2004; Y. Gat, Z. Zukerman, J. Chakraborty et al., 2005; З.А. Кадыров, О.В. Теодорович, О.О. Зокиров и др., 2007; О.А. Никифоров и соавт., 2009; F. Comhaire, A. Mahmoud, 2011;).

Варикоцеле – это органическая патология, требующая обсуждения, которая определяется у 11% взрослых мужчин (Т.В. Hargreave, 1994; D. Pfeiffer, J. Berger, C. Schoop, R. Tauber, 2006), 25% из них имеют отклонения в спермограмме (E. Nieschlag, L. Hertle, A. Fishedick, H.M. Behre, 1995).

Сочетание болей и дискомфорта с варикоцеле встречается в 2–10% случаев (А.С. Peterson, R.S. Lance, H.E. Ruiz, 1998).

Прямая связь между варикоцеле и нарушением мужской фертильности не доказана, но по данным ВОЗ (WHO, 1992) хорошо известно, что варикоцеле связано с изменениями в спермограмме, снижением объема яичек и угнетением функции клеток Лейдига.

В 2 проспективных рандомизированных исследованиях показано увеличение роста ипси- и контралатерального яичек у подростков, которым проводилось лечение по поводу варикоцеле, по сравнению с теми, кому оно не проводилось (J.S. Laven, L.C. Haans et al., 1992; D.A. Paduch, J. Niedzielski, 1997). Серия измерений размеров яичек у детей в когортном исследовании с наблюдением показала, что наличие варикоцеле приостанавливает развитие яичек. Последующее лечение варикоцеле приводило к наверстыванию роста яичек, и их размер достигал ожидаемого увеличения объема (G.E. Butler, S.G. Ratcliffe, 1984).

Недавний метаанализ рандомизированных контролируемых исследований и клинических наблюдений показал, что хирургическая варикоцелэктомия приводит к значительному улучшению параметров эякулята у мужчин с нарушениями его качества только при клинически выраженном варикоцеле (A. Argawal, F. Deepinder et al., 2007). Однако до сих пор продолжается дискуссия по вопросу, приводит ли лечение варикоцеле к повышению шанса естественного зачатия. Системный обзор рандомизированных контролируемых клинических исследований в Кокрановской базе данных (Cochrane Database), сравнивающих лечение варикоцеле/наблюдение, показал, что в настоящее время нет доказательств того, что лечение варикоцеле повышает частоту наступления беременности (J.L. Evers, J.A. Collinsa, 2004). Однако этот метаанализ критиковался, так как он включал в себя исследования низкой достоверности (плохого качества), в том числе

исследования мужчин с субклиническим варикоцеле и нормальными параметрами эякулята (V. Ficarra, M.A. Cerruto et al., 2006). В трех рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) субклинического варикоцеле было показано, что его лечение неэффективно в индукции беременности (M. Yamamoto et al., 1996; M. Grasso, M. Lania et al., 2000; D. Unal, E. Yeni, A. Verit, O.F. Karatas, 2001). Также, в трех РКИ, включавших в себя в основном мужчин с нормальными параметрами эякулята, не доказано преимуществ оперативного лечения варикоцеле перед наблюдением (S. Nilsson, A. Edvinsson, B. Nilsson, 1979; R. Breznik, V. Vlaisavljevic, E. Borko, 1993).

Было решено, что необходимо крупное, правильно проведенное РКИ по лечению варикоцеле у мужчин с отклонениями в параметрах эякулята и субфертильностью (J.L. Evers, J.A. Collinsa, 2004).

Варикоцеле чаще рассматривают как причину вторичного бесплодия (по данным некоторых авторов, до 70–80% случаев) (K.P. Nallella et al., 2004; Г.Т. Сухих, В.А. Божедомов, 2009; K. Shiraishi, H. Matsuyama, H. Takihara, 2012; A. Zini et al., 2012). Эта болезнь известна давно, однако механизмы, которые влияют на мужскую фертильность, все еще остаются невыясненными. Предполагаются следующие механизмы нарушения сперматогенеза у мужчин с варикоцеле:

- повышение температуры в яичках вследствие стаза венозной крови;
- ретроградное поступление токсических метаболитов из надпочечников и почек;
- застой крови с развитием гипоксии герминогенного эпителия;
- изменения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси.

Патофизиологическая основа варикоцеле-ассоциированного бесплодия остается непонятной. Существует несколько причин бесплодия у больных варикоцеле. Наиболее вероятными представляются теории дисбаланса между активными кислородными радикалами и антиоксидантами, цитокиновая и гормональная.

Существует еще и другой механизм формирования бесплодия при ассоциации варикоцеле и оксидативного стресса, основанный на антагонистическом воздействии кадмия на уровень цинка (антиоксиданта). Повышенный уровень кадмия в бесплодных мужчин с варикоцеле может снижать антиоксидантную способность семенной жидкости.

21.3. Нарушение сперматогенеза при варикоцеле

Морфологически биологический сперматогенез проявляется повреждением актина на головках сперматозоидов. Это результат действия кадмия, который имеется в высоких концентрациях у мужчин с варикоцеле (K. Shiraishi, H. Matsuyama, H. Takihara, 2012). Уровень сывороточного тестостерона ниже у пациентов старше 30 лет с варикоцеле по сравнению с более молодыми. Однако такая тенденция не прослеживается у мужчин без данного диагноза, что свидетельствует о прогрессивном необратимом влиянии заболевания на функцию клеток Лейдига (A. Zini et al., 2012).

Механизмы, по которым у мужчин с варикоцеле развивается бесплодие, в общем остаются неизвестными. Исследователи предлагают такие гипотезы повреждения сперматогенеза, как нарушение ангиогенеза, генетические поломки и аутоиммунитет.

В мета-исследованиях было показано, что после хирургической коррекции варикоцеле происходило улучшение качества сперматозоидов. Варикоцелэктомия является общепринятой урологической процедурой при этой патологии. Данное оперативное вмешательство может притормозить процесс повреждения ДНК, как было показано в исследовании A. Jungwirth et al. (A. Jungwirth et. al., 2001).

С другой – A. Zini et al. сообщили, что варикоцелэктомия, ассоциированная с улучшением интеграции ДНК и компактизации хроматина, нормализует сперматогенез на стадии компактизации хроматина и стабилизации ДНК в сперматозоидах (A. Zini et al., 2010). В двух проспективных исследованиях было подтверждено, что варикоцелэктомия положительно повлияла на повреждение ДНК в сперматозоидах, тем самым была продемонстрирована связь данной операции с существенным снижением повреждения ДНК в сперматозоидах (M. Smit et al. 2010; A. Zini et al., 2010).

Результаты двух последних метаанализов показали, что после варикоцелеэктомии наблюдается существенное увеличение числа сперматозоидов, улучшение их подвижности в бесплодных пациентов при наличии клинически выраженного варикоцеле (A. Agarwal, F. Deepinder, M. Cocuzza et al., 2007; J.L. Marmar, A. Agarwal, S. Prabakaran et al., 2007), а также повышение частоты спонтанных беременностей (T.A. Abdel-Meguid, A. Al-Sayyad, A. Nayib et al., 2011).

Причины развития бесплодия при варикоцеле до конца не изучены (K.F. Green, T.T. Turne, S.S. Howards, 1985; H.M. Nagler,

X.Z. Li, F. Lizza et al., 1985; С.Б. Артифексов, Ю.Д. Рыжаков, В.В. Можжухин, 1986; J. Golomb, N. Vardinon, Z.T. Homonnai, et al., 1986; R.G. Harrison, R.W. Lewis, J.A. Roberts, 1986). Развитие дисфункции обеих яичек, при одностороннем варикоцеле, объясняется: 1) механическим сдавлением семявыносящих путей в яичке варикозно-расширенными венами (N. Manuel, P. Ricardo, 1984); 2) стазом крови в венах семенного канатика и возникающей в результате этого гипоксией тестикул (D. Volter, 1972); 3) нарушением температурного статуса семенников (H.A. Davidson, 1954; D. Young, 1956; H.G. Hanley, R.G. Harrison, 1962; A.W. Zorngiotti, J. MacLeod, 1973); 4) повреждением ГТБ и развитием аутоиммунных процессов (B. Fjallbrant, O. Obranto, 1968; С.С. Райцина, А.В. Курносков, И.М. Яровая и др., 1979); 5) недостаточностью выработки андрогенов клетками Лейдига (J. Raboch, L. Starka, 1971; S. Ando, C. Giacchetto, E. Beraldi et al., 1985); 6) попаданием в венозную систему семенников вазоактивных субстанций левого надпочечника и почки, вызывающих длительную вазоконстрикцию артериол яичка и ишемию органа (F. Comhaire, A. Vermeulen 1974; M.S. Cohen L. Plaine, J.S. Brown, 1975); 7) нарушением микроциркуляции в семеннике вследствие повышения венозного давления (R.W. Lewis, R.M. Harrison, 1982); 8) рефлюксом крови в правую половину мошонки (R.D. Mc Clure, H. Hricak, 1986), при наличии анастомозов между венозной системой левой почки и правого яичка по венам капсулы почки, мочеточника, позвоночника и полунепарной вене (Е.Б. Мазо, М.В. Корякин, Л.П. Евсеев, А.С. Акопян, 1990).

Были предложены разные гипотезы для объяснения повреждения яичек при варикоцеле: повышение температуры, увеличение или уменьшение тестикулярного кровотока, рефлюкс и токсичное влияние метаболитов почек или надпочечников, гипоксия и гормональные нарушения, аутоиммунные дефекты, акросомальные реакции, оксидативный стресс и апоптоз, – это лишь некоторые из факторов, которые влияют на патофизиологию варикоцеле (А.В. Люлько и соавт., 2011; А.В. Люлько, А.Л. Суварян, 2012).

При варикоцеле происходят нарушения в ЦНС, которые могут влиять на сперматогенез и выработку тестостерона. Таламус/гипоталамус влияет на гипофиз, который с помощью лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ) контролирует клетки Лейдига, а следовательно, и синтез тестостерона. Отмечается кольцевой замкнутый процесс воздействия тестостерона на механизмы в мозге, а мозга, в свою очередь, – на механизм синтеза тестостерона. Патогенез варикоцеле имеет

мультифакторный характер. Проблема требует дальнейшего изучения (А.В. Люлько и соавт., 2011).

При варикоцеле в сочетании с бесплодием повышаются уровни содержания ФСГ, ЛГ, пролактина, и эстрадиола, а уровень тестостерона снижается. Происходят нарушения соотношений ФСГ и ЛГ (D.N. Osegbe, 1989; Castro-Magana Mariano, 1991; J. Zeng и соавт., 1993).

Исследование эякулята у 157 пациентов с варикоцеле в возрасте $28,50 \pm 5,98$ лет показало, что у всех пациентов до операции наблюдалось снижение концентрации сперматозоидов до $33,37 \pm 18,09$ млн. в 1 мл (контроль – $92,61 \pm 3,84$); снижено количество активноподвижных до $43,61 \pm 15,26\%$ (контроль – $2,51 \pm 0,99\%$) и увеличено количество малоподвижных ($20,17 \pm 9,47\%$, контроль – $18,74 \pm 0,78\%$) и неподвижных ($34,90 \pm 13,81\%$, контроль – $8,83 \pm 0,55\%$) сперматозоидов; увеличено содержание сперматозоидов с патологическим строением ($20,78 \pm 7,46\%$, контроль – $5,76 \pm 0,21\%$), чаще всего головки и шейки; у 67% пациентов снижено количество эякулята, в среднем оно составило $3,16 \pm 1,06$ мл (контроль – $4,02 \pm 0,13$ мл); у 1/3 пациентов определяется повышение вязкости спермы и увеличение времени ее разрежения. В послеоперационном периоде у 86% больных через 2–6 мес. отмечается значительное улучшение показателей спермограммы, прежде всего за счет увеличения концентрации сперматозоидов, а также их подвижности (О.В. Люлько, В.П. Стусь, 2002).

Гистологическое исследование биопсийной ткани яичек 5 пациентов с варикоцеле с явной гипотрофией левого яичка и азооспермией выявило значительное нарушение микроциркуляторного русла. Вены расширены и полнокровны, просветы артерий сужены, с выраженными признаками периваскулярного склероза. В паренхиме яичка глубокие дистрофические изменения, которые сопровождаются тубулярной гиалинизацией, склерозом канальцев с резким утолщением базальной мембраны. Семенные канальцы разного диаметра, в них обнаруживается дезорганизация сперматогенного эпителия и слущивание последнего в просветы канальцев. Ретикулярные волокна базальной мембраны разрушаются и замещаются коллагеновыми. В межуточной ткани эндокриноциты в состоянии жировой дистрофии (О.В. Люлько, В.П. Стусь, 2002).

Комплексное гормональное исследование показало, что содержание тестостерона в крови пациентов с варикоцеле до операции составило в среднем $11,53 \pm 2,71$ нмоль/л, но было достоверно ниже чем в контрольной группе ($20,73 \pm 2,79$ нмоль/л).

Количество прогестерона и эстрадиола было выше нормы и составило соответственно $10,61 \pm 0,79$ нмоль/л (контроль – $5,61 \pm 1,24$ нмоль/л) и $0,28 \pm 0,13$ нмоль/л (контроль – $0,17 \pm 0,06$ нмоль/л). Содержание пролактина было в пределах нормы ($219,42 \pm 93,91$ мкМЕ/мл; контроль – $156,43 \pm 17,23$ мкМЕ/мл). Количество же кортизола превышало норму и составило $961,36 \pm 185,49$ нмоль/л (контроль – $526,36 \pm 75,68$ нмоль/л). Содержание трийодтиронина в среднем составило $1,33 \pm 0,07$ нмоль/л (контроль – $1,88 \pm 0,21$ нмоль/л), а тироксина – $111,26 \pm 16,74$ нмоль/л (контроль – $133,56 \pm 9,78$ нмоль/л). Гормональное исследование пациентов через 4–6 мес. после оперативного лечения выявило нормализацию показателей уровня тестостерона, прогестерона, эстрадиола, а также кортизола (О.В. Люлько, В.П. Стусь, 2002).

Как свидетельствуют данные Е.Б. Мазо и соавт. (Е.Б. Мазо, М.В. Корякин, Л.П. Евсеев, А.С. Акопян, 1990), ретроградный кровоток по центральной вене левого надпочечника приводит к стимуляции секреции не только кортизола, но и прогестерона и андростендиона. Прогестерон, секретируемый в основном надпочечниками (A. Vermeolen, L. Verdonck, 1976), является наиболее активным природным антиандрогеном. Действие его реализуется в конкуренции за андрогенсвязывающие участки рецепторов, присутствующих в андрогензависимых тканях-мишенях (K.J. Catt, M.L. Dufau, 1985). Хорошо проникая через ГТБ (Т.Т. Turner, R.C. Cochran, S.S. Howards, 1984), прогестерон оказывает прямое угнетающее действие на спермато- и стероидогенез в яичках (C.G. Heller, D.J. Moore, C.A. Paulsen, et al., 1959). Кроме того, он оказывает прямое угнетающее и обратимое действие на метаболизм тестостерона в клетках придатка яичка (D.U. Brown, R.P. Amann, 1984). Таким образом, усиленная продукция надпочечниками прогестерона, как и кортизола, у больных с варикоцеле при нестабильной органной венной почечной гипертензии является одним из главных факторов, приводящих к повреждению сперматогенеза в обоих яичках.

У 17% больных варикоцеле находят нормоспермию и у 26,5% – аспермию. У больных, страдающих бесплодием, варикоцеле выявляется от 12% до 39%. У 50% больных с левосторонним варикоцеле выявляется бесплодие. У 26% мужчин с бесплодием выявляется варикоцеле. Варикоцеле встречается у 40% мужчин с бесплодием. Частота двустороннего варикоцеле у мужчин с бесплодием составляет 50–60% (О.Л. Тиктинский и соавт., 1985; И.Ф. Юнда, 1989; И.Ф. Юнда, 1990; А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997).

Бесплодие при варикоцеле объясняют местным повышением температуры, отрицательно влияющим на сперматогенный эпителий. На яичко при варикоцеле отрицательно влияют нарушение кровообращения, гипоксия, механическое давление, а также возможное нарушение ГТБ (Е.Б. Мазо и соавт., 1989; Е.Б. Мазо и соавт., 1990; Е.Б. Мазо, М.В. Корякин, 1992; А.Л. Суварян, 2011).

При экспериментальном левостороннем варикоцеле на крысах происходит повышение проницаемости ГТБ к Rivanol, миоидные клетки и плазматические мембраны неклоточных слоев собственной оболочки семенных канальцев разрушались, количество коллагеновых волокон увеличивалось, отмечалось их беспорядочное расположение. В контралатеральном семеннике проявляются деструктивные изменения в собственной оболочке семенных канальцев, отек миоидных клеток, просветление в них цитоплазматического матрикса, складчатость базальных мембран (С.С. Райцина и соавт., 1979).

Доказано угнетающее действие варикоцеле, независимо от его размеров, на сперматогенез. Высокий процент – 70% двустороннего варикоцеле, выявленного при исследовании мужчин с бесплодием, подтверждает правильность предложенного патофизиологического механизма, объясняющего развитие дисфункции обоих яичек при одностороннем анатомическом поражении: речь идет о рефлюксе венозной крови в правую половину мошонки по расширенным внутримошоночным коллатералям (А.С. Перверзев, Ю.М. Згонник, 1986; Т.И. Устинкина, 1991).

Объясняют нарушение сперматогенеза при варикоцеле суммарным воздействием клапанной недостаточности левой яичковой вены с ретроградным кровообращением по центральной надпочечниковой вене, возникающей вследствие веностаза – усиленная продукция прогестерона в корковом слое надпочечника – является одним из основных факторов нарушения сперматогенеза в обоих яичках (М.В. Корякин, 1988; Е.Б. Мазо и соавт., 1989; Е.Б. Мазо, М.В. Корякин, 1992). Вероятно, продукты секреции надпочечников и почек, вследствие ретроградного тока крови из почки по внутренней семенной вене, попадают в яичко (А.И. Акулович и соавт., 1994).

При варикоцеле в клетках Сертоли наблюдается дезинтеграция цитоплазмы, примыкающей к сперматидам и дегенерация соединений между клетками Сертоли и сперматидами (Б.В. Грицуляк, Н.П. Збирок, 1984).

В придатках яичек стаз венозной крови приводит к нарушению созревания гамет (С.Б. Артифексов и соавт., 1991; С.Б. Артифексов, 1996).

21.4. Лечение

Отечественными и зарубежными авторами разработано свыше 100 вариантов хирургического лечения варикоцеле (W. Bahren, M. Lenz, H. Porst, 1983; M.E. Gleserman, W. Jecht, 1984; A.B. Люлько, A.C. Асимов, П.С. Кондрат, 1985). Выполняемые операции можно разделить на две группы: 1) блокирующие яичковые сосуды методом лигирования (Ю.А. Пытель, В.О. Ким, 1987; E.J. Kuss, A.B. Belman, 1987; A.M. Мухтаров, Д.Д. Мурванидзе, 1988;) или эндоваскулярного воздействия (М.Д. Джавад-Заде, И.Г. Фигаров, Т.М. Гаджиев, 1986; D. Bach, W. Bahren, H. Gall, J.E. Altwein, 1988; A.Г. Пугачев, М.В. Анкундинов, О.И. Мохов, 1991); 2) анастомозирующие операции (Н.А. Лопаткин, 1973; П.С. Серняк, В.В. Панков, 1981; S. Pianalto, M. Rossi, E. Ancona et al., 1988; Н.Ф. Дрюк, Ш.Ш. Хакимов, Л.С. Ткачук и др., 1990;). Наиболее эффективным направлением является восстановление гемодинамики яичка путем наложения: тестикулоилиакального и тестикулосафенного анастомозов, предложенных Н.А. Лопаткиным (Н.А. Лопаткин, 1973); анастомоза между дистальным участком вены яичка и проксимальным участком вены, огибающей подвздошную кость, а также проксимальным участком вены яичка и нижней надчревной веной (Н.Ф. Дрюк, Ш.Ш. Хакимов, Л.С. Ткачук и др., 1990); анастомоза между венами лозовидного сплетения и большой подкожной веной бедра (S. Pianalto, M. Rossi, E. Ancona et al., 1988). Однако реконструктивные сосудистые операции пока не получили широкого распространения из-за своей технической сложности (И.Д. Кирпатовский, 1989).

Наиболее эффективными, а также обоснованными с анатомической, функциональной и патогенетической точек зрения, считаются операции, в основе которых лежит ликвидация обратного тока крови по яичковой вене (И.О. Лернер, Н.Г. Богомольный, Г.М. Крипс, 1975). Эти операции общедоступны и получили широкое распространение. Однако они не исключают возникновения рецидива варикозного расширения вен семенного канатика и гидроцеле. Частота персистенции варикоцеле после оперативного лечения методом забрюшинной перевязки яичковой вены, по данным Европейского конгресса урологов (Афины, 1980), составляет 10%. Некоторые авторы указывают, что частота рецидивов варикоцеле достигает 25–30% (Ch. Lindholmer, L. Thulin, R. Eliasson, 1975; Ю.Ф. Исаков, А.П. Ерохин, А.В. Курносков, 1978).

Предложены такие методы хирургического лечения как: анте-

ная эмболизация, мошоночный доступ, паховый доступ, высокое лигирование, микрохирургическое лигирование, лапароскопия (П.А. Щеплев, 2012).

Разработан оригинальный способ лечения бесплодия при варикоцеле, основанный на инактивации антиандрогенов путем рентгеноэндоваскулярной окклюзии центральной вены левого надпочечника (Е.Б. Мазо и соавт., 1990; Е.Б. Мазо, М.В. Корякин, 1992).

Основными причинами рецидивов варикоцеле после операций являются: расширение венозного ствола, параллельного запустевшей внутренней семенной вены, развитие коллатералей почечной вены (R.R. Murray, S.E. Mitchel, S. Kabir, et al., 1986); венозный рефлюкс при наличии коллатералей с подвздошными, пресакральными, паравертебральными и бедренными венами (Ю.М. Згонник, 1985), рассыпном типе строения яичковой вены; ошибочное пересечение вены сигмовидной кишки или нижней эпигастральной вены и непересечение ствола яичковой вены, спонтанная реканализация вен (В.В. Ким, 1989).

Анализ результатов ангиографических исследований 452 пациентов с рецидивом варикоцеле позволил установить у всех обследованных лиц рассыпной тип строения яичковой вены. Наиболее типичный сосудистый рисунок вен яичка у данных больных – это четкое выполнение контрастным веществом непересеченных стволов (от 1 до 3) и культы одной из яичковых вен. Чаще оставались непересеченными медиальные стволы яичковой вены. В двух случаях определялся лишь один ствол яичковой вены, а культа яичковой вены не определялась, что указывает на ошибочное пересечение во время предыдущей операции вены жировой клетчатки сигмовидной кишки вместо яичковой, что и служило причиной рецидива варикоцеле. Следовательно, подобные ошибки возможны при отсутствии данных о сосудистой архитектонике вен яичка перед предполагаемой операцией у больных с варикоцеле (О.В. Люлько, В.П. Стусь, 2002).

Существует несколько вариантов лечения варикоцеле (табл. 8). Тип вмешательства определяется в основном опытом врача. И хотя в настоящее время в арсенале имеется и такой метод лечения, как лапароскопическая варикоцелэктомия, при выборе метода необходимо также руководствоваться соотношением цена/эффективность.

Последние данные подтверждают, что наличие варикоцеле у некоторых мужчин, начиная с подросткового возраста, ассоциировано с прогрессирующим поражением яичек и последующим снижением фертильности.

Таблица 8

**Частота рецидивов и осложнений,
связанных с лечением варикоцеле**

Лечение	Частота рецидивов/ персисти- рования, %	Осложнение
Антеградная склеротерапия (R. Tauber, N. Johnsen, 1994)	9	Уровень осложнений 0,3–2,2%; атрофия яичек, гематома мошонки, эпидидимит, эритема левой паховой области
Ретроградная склеротерапия (G. Sigmund et al., 1987)	9,8	Побочные реакции на контрастное вещество, боль в боку, персистирующий тромбофлебит, перфорация сосуда
Ретроградная рентгеноэндо-васкулярная эмболизация яичковой вены (W. Seyferth, E. Jecht, E Zeitler, 1981; S. Lenk, D. Fahlenkamp, V. Gliech, A. Lindeke, 1994)	3,8–10	Боль вследствие тромбофлебита, кровоточащая гематома, инфекция; перфорация яичковой вены, гидроцеле; рентгенофлебографические осложнения, например реакция на контрастное вещество; миграция эмбола (окклюдера) вследствие смещения катетера, ретроперитонеальное кровотечение, фиброз вплоть до обструкции мочеточника
Открытые операции		
Операции на мошонке	–	Атрофия яичек, повреждение артерии с риском нарушения кровоснабжения и гангрены яичка
Паховый доступ (O. Ivanisovich, 1960)	13,3	Возможность оставления непровязанных ветвей яичковой вены
Высокое лигирование яичковой вены (A. Palomo, 1949)	29	У 5–10% развивается гидроцеле
Микрохирургическое лигирование яичковой вены (M. Goldstein et al., 1992; A. Jungwirth et al., 2001)	0,8–4	Послеоперационное гидроцеле, повреждение артерии, гематома мошонки

Лечение	Частота рецидивов/персисти-рования, %	Осложнение
Лапароскопическая резекция яичковых вен (W.D. Miersch, G. Schoeneich, P. Winter, H. Buszello, 1995; S.M. Tan, F.C. Ng et al., 1995)	3–7	Повреждение яичковой артерии и лимфатических сосудов; повреждение тонкой кишки, сосудов, нервов; тромбоэмболия легочной артерии; перитонит; кровотечение; послеоперационная боль в правом плече (в связи с растяжением диафрагмы при наложении пневмоперитонеума); пневмоскروتум; раневая инфекция

Несмотря на то что лечение варикоцеле у подростков может быть эффективным, существует риск «перелечивания пациента». Лечение варикоцеле может быть эффективным у мужчин с субнормальными показателями эякулята, клинически проявляющимся варикоцеле и необъясненным бесплодием. Дальнейшие рандомизированные исследования направлены на подтверждение эффективности лечения в данной подгруппе бесплодных пар.

Проводить лечение варикоцеле рекомендуется подросткам, у которых имеется прогрессирующее нарушение развития яичек, доказанное серией клинических осмотров (J.S. Laven, L.C. Haans et al., 1992; D.A. Paduch, J. Niedzielski, 1997).

Нет доказательств эффективности лечения варикоцеле у бесплодных мужчин с нормальными показателями спермограммы или у мужчин с субклинической формой варикоцеле. В этой ситуации проводить лечение варикоцеле не рекомендуется (M. Yamamoto et al., 1996; M. Grasso, M. Lania et al., 2000; D. Unal, E. Yeni, A. Verit, O.F. Karatas, 2001).

Недавно проведенное проспективное рандомизированное исследование увеличило сомнения в эффективности лечения варикоцеле у бесплодных мужчин. Лечение варикоцеле при бесплодии следует проводить в случаях подробного обсуждения с бесплодной парой о его возможной неэффективности (J.L. Evers, J.A. Collinsa, 2004).

22. ГИПОГОНАДИЗМ

Гипогонадизм характеризуется нарушением функции яичка и/или синтеза тестостерона, подтверждаемыми лабораторными и гормональными исследованиями. Клиническая картина определяется степенью андрогенодефицита и тем, когда развивается этот синдром – до или после пубертатного развития вторичных половых признаков. Симптомы и признаки гипоандрогенизации, развивающиеся до или после пубертатного периода, представлены в таблице 9.

Этиологические и патогенетические механизмы развития гипогонадизма можно разделить на 3 основные группы:

- 1) первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм, связанный с поражением яичек;
- 2) вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм, вызванный недостаточностью гонадотропинрилизинг гормона (ГнРГ) и/или секреции гонадотропинов (ФСГ, ЛГ);
- 3) отсутствие чувствительности к андрогенам органов-мишеней (нормогонадотропный гипогонадизм).

Наиболее частые состояния, при которых развиваются различные варианты гипогонадизма:

1. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм (тестикулярная недостаточность):
 - Анорхия.
 - Крипторхизм.
 - Синдром Клайнфельтера.
 - Другие хромосомные аберрации.
 - Микроделеции Y-хромосомы.

**Симптомы и признаки гипогонадизма,
развивающегося до или после пубертатного периода***

Пораженный орган/функция	До завершения пубертата	После завершения пубертата
Гортань	Отсутствует изменение голоса	Отсутствует изменение голоса
Волосы	Горизонтальная линия роста волос на лобке, прямая линия роста волос на лбу, снижение роста волос на лице	Уменьшение вторичного оволосения на теле
Кожа	Продукция кожного сала отсутствует; угревая сыпь не выражена; бледность, морщинистость кожи	Снижение продукции, кожного сала; угревая сыпь не выражена; бледность, морщинистость кожи
Кости	Евнухоидный невысокий рост, остеопороз	Остеопороз
Костный мозг	Анемия легкой степени	Анемия легкой степени
Мышцы	Недоразвитость	Гипотрофия
Предстательная железа	Недоразвитость	Гипотрофия
Пенис	Инфантильный	Нет изменения в размерах
Яички	Нарушение опущения яичек; маленький объем яичек	Снижение объема яичек
Сперматогенез	Не инициирован	Инволюция
Потенция	Снижена	Снижение

* Модифицированные данные Nieschlag и соавт. (E. Nieschlag, H.M. Behre, 1998).

- Травма, перекрут яичка, орхит.
 - Действие экзогенных факторов (токсины, вредное производство, тепловое воздействие).
 - Системные заболевания (цирроз печени, почечная недостаточность).
 - Опухоли яичек.
 - Варикоцеле.
 - Идиопатический.
2. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм (вторичная тестикулярная недостаточность):

- Опухоли следующих локализаций: промежуточный мозг (краниофарингиомы, менингиомы); гипоталамус или гипофиз.
 - Синдром «пустого» турецкого седла.
 - Гранулематозные заболевания.
 - Переломы основания черепа.
 - Ишемическое или геморрагическое поражение в области гипоталамуса.
 - Гиперпролактинемия.
 - Лекарственные препараты/анаболические стероиды, лучевая терапия.
3. Резистентность органов-мишеней к андрогенам (эу(нормо)гонадотропный гипогонадизм):
- Тестикулярная феминизация.
 - Синдром Рейфенштейна.
 - Синдром фертильного евнуха (синдром Паскуалини) — очень редкое заболевание, характеризующееся изолированным дефицитом ЛГ. Обращает на себя внимание несоответствие нормального объема яичек общим симптомам гипогонадизма.

22.1. Бесплодие при гипогонадизме

Бесплодие при гипогонадизме сопровождается снижением андрогенной активности яичек, пониженной экскрецией общих 17-КС и их фракций, дегидротестостерона, уменьшением экскреции андростендиола с мочой, снижением содержания тестостерона в периферической крови (И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинецкая, 1977). У страдающих бесплодием больных клиническим проявлением гипоандрогенизации нередко является задержка пробуждения либидо, слабая половая активность, эрекционная несостоятельность, стертый оргазм. Гипоандрогения проявляется дефицитом тестостерона и сдвигами в его метаболизме, нарушением соотношения между тестостероном и андростендиолом, андростеролом и этиохоланолом, отмечают гиперэстрогенизацию организма (И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинецкая, 1977; В.О. Бондаренко и соавт., 2000). Избыток эстрогенов подавляет метаболизм тестостерона в предстательной железе и других органах половой системы, обеспечивающих репродукцию (И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинецкая, 1977).

При поражении гипофиза у больных с евнухоидизмом и бес-

пина на введение люлиберина, но проба с ХГ у них положительная.

22.2. Первичный и вторичный гипогонадизм

Первичный (тестикулярный) гипогонадизм, развившийся на почве генетических (хроматинположительный синдром Клайн-фельтера, синдром де Кастильо) и врожденных аномалий яичка (различные формы крипторхизма, эктопии, гипоплазии и аплазии яичка невыясненного характера), травм и инфекций в детском возрасте (паротит, туляремия, бруцеллез), варикоцеле, характеризуется симптомокомплексом нарушений структуры половых органов, изменением вторичных половых признаков, связанным с исключением влияния половых гормонов на центральную и вегетативную нервную систему (ослабление памяти, депрессия, резкая смена настроения, вегетососудистые дистонии, головная боль, приступы стенокардии и пр.). При постпубертатном первичном гипогонадизме в результате орхита, травмы, опухоли яичек, возрастной инволюции можно обнаружить гипоплазию яичек, гипотрофию предстательной железы, изменения полового оволосения, общего и нейрорепсихического статуса (В.В. Потин, Т.И. Устинкина, 1989; Л.П. Имшинецкая, 1998).

При первичном гипогонадизме у подростков экзогенный и эндогенный тестостерон сохраняет направленность своего центрального действия (ингибирующее). При церебропитуитарных формах нарушения (при гипогонадотропном евнухоидизме) почти отсутствует ингибирующий эффект эндогенного тестостерона (И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинецкая, 1977; А.Н. Демченко, И.А. Черкасов, 1978).

При первичном гипогонадизме у страдающих бесплодием больных уровень фоллитропина в моче и плазме крови нормальный или высокий, при вторичном – нормальный или пониженный при идиопатической олигозооспермии, отсутствует зависимость между базальным уровнем лютропина и его реакцией на люлиберин. Положительный тест с люлиберином (увеличение фоллитропина в крови) характерен для первичного гипогонадизма (И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинецкая, 1977; Л.П. Имшинецкая, 1998;).

При первичном гипергонадотропном гипогонадизме патологический процесс поражает непосредственно яички, вследствие

результате уменьшения тормозящего влияния яичек на гипофиз (С.В. Богацкий, Ф.И. Костев, 2013).

Вторичный (церебропитуитарный) гипогонадизм развивается на почве гипогонадотропного евнухоидизма, гипофизарного инфантилизма, адипозогенитальной дистрофии (болезни Фрелиха), гипофизарного нанизма, синдрома Иценко–Кушинга, опухолей, туберкулеза гипофиза (табл. 10).

При вторичном гипогонадотропном гипогонадизме функция яичек страдает в результате поражения гипоталамо-гипофизарной и центральной нервной систем со снижением продукции гонадотропных гормонов (А.И. Гладкова, П.Г. Морозов, 1991; А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997).

Таблица 10

Дифференциальная диагностика первичного и вторичного гипогонадизма (схема Б.А. Вартапетова, А.Н. Демченко, 1973, с дополнениями; А.Н. Демченко, И.А. Черкасов, 1978)

Признак	Первичный гипогонадизм	Вторичный гипогонадизм
Телосложение	Евнухоидное бисексуальное	Инфантильное
Топография подкожной основы	Ближе к мужскому типу	Ближе к женскому типу
Оволосение лобка	Скудное	(+), (++)
Оволосение лба и затылка	Чаще мужской тип	Детский или женский тип
Форма головы	Преобладают размеры нижней части лица	Преобладают размеры верхней части лица
Кости стопы	Длиннее нормы	Короче нормы
Гинекомастия	Нет или истинная	Нет или ложная
Половой член и мошонка	Недоразвиты или нижние пределы нормы	Инфантильные
Яички	Плотные, маленькие, висят	Дряблые, маленькие, подтянуты
Предстательная железа	Гипоплазирована	Резко гипоплазирована
Половая функция	Снижена, реже – нормальная	Снижена или отсутствует
Хориогониновая проба	Отрицательная	Положительная
Гонадотропин (уровень)	Повышен	Снижен
Половые стероиды (уровень)	Снижен	Резко снижен

При гипергонадотропном гипогонадизме, идиопатической олигозооспермии, выявляется базальная гиперпролактинемия и выраженная реакция пролактина на тиреолиберин. У больных с первичным гипогонадизмом выявлено усиление аденогипофизарных функций: повышение содержания лютеонизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и пролактина в плазме крови.

При бесплодии секреторного генеза происходит нарушение гормонального состава спермы и метаболизма гормонов в ней (У.Б. Бабский и соавт., 1972; А.Д. Адо, Л.М. Ишилова, 1993; О. Grigoriou и соавт., 1996; О.В. Рыкова, 2014).

При гипогонадотропном гипогонадизме у страдающих бесплодием больных отмечается снижение реакции пролактина на специфическую стимуляцию тиреолиберином. В случаях сопутствующей базальной гиперпролактинемии при гипогонадотропном гипогонадизме на почве опухолей гипофиза также выявляется сниженная реакция пролактина на тиреолиберин, при данной форме гипогонадизма нет корреляции между базальной концентрацией пролактина и степенью его увеличения под влиянием тиреолиберина (Л.П. Имшинецкая, 1998).

22.3. Гипогонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и лечение

Низкий уровень гонадотропных гормонов вследствие дисфункции гипофиза и гипоталамуса может быть результатом следующих патологических состояний:

- врожденные аномалии – изолированная блокада секреции ФСГ и ЛГ (синдром Кальмана, сопровождается потерей обоняния), изолированная блокада секреции ЛГ (фертильный евнух), идиопатический гипопитуитаризм и задержка полового созревания;
- приобретенные – в основном проявления сложных заболеваний гипофиза и гипоталамуса или ятрогенные причины (лечение аналогами релизинг-гормона или антиандрогенам).

Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ) характеризуется низким уровнем гонадотропина и половых гормонов и отсутствием анатомических или функциональных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (S.D. Bianco, U.B. Kais, 2009).

ИГГ может быть изолированным состоянием или сочетать-

факторы, вызывающие дефицит гонадотропинов, могут воздействовать на уровне гипоталамуса или гипофиза. Мутации в генах-кандидатах (сцепленные с X-хромосомой или аутосомальные) могут быть обнаружены приблизительно в 30% «врожденных» случаев (S.D. Bianco, U.B. Kais, 2009). Скрининг на их выявление необходимо проводить до индукции беременности (C. Krausz, 2009).

Приобретенный гипогонадотропный гипогонадизм может быть вызван некоторыми лекарственными средствами, гормонами, анаболическими стероидами и опухолями. При подозрении на опухоль требуется компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография для исключения синдрома «турецкого седла» и полное эндокринологическое обследование. Нарушение гормональной регуляции легко выявляется (WHO, 2000). Эндокринный дефицит приводит к отсутствию сперматогенеза и выработки тестостерона, что вызывается снижением секреции ЛГ и ФСГ.

После исключения вторичных форм (лекарственные препараты, гормоны, опухоли) выбор терапии зависит от цели: достижение нормального уровня андрогенов либо фертильности.

Только заместительная терапия нормализует уровень андрогенов с последующим развитием вторичных половых признаков (в случаях появления гипогонадизма до пубертатного периода), развитием эу(нормо)гонадного состояния. Тем не менее стимуляция продукции сперматозоидов также требует назначения хорионического гонадотропина (ХГ) в комбинации с рекомбинантным ФСГ.

В редких случаях (фертильного евнухоидизма) отмечается достаточная продукция ФСГ, но не ЛГ. В такой ситуации терапия при помощи одного ХГ может быть достаточной для стимуляции продукции сперматозоидов и достижения нормального уровня тестостерона (A.S. Burris, H.W. Rodbard, S.J. Winters, R.J. Sherins, 1988).

Если гипогонадотропный гипогонадизм имеет гипоталамическую природу, альтернативой лечению ХГ является пульс-терапия ГнРГ (J. Schopohl et al., 1991).

Пациентам, у которых гипогонадизм развился до наступления пубертатного периода и которые не получали терапии гонадотропинами или ГнРГ, для достижения нормальной продукции сперматозоидов требуются 1–2 года лечения. Как только беременность наступает, можно вернуться к заместительной терапии препаратами тестостерона.

22.4. Гипергонадотропный гипогонадизм: этиология, диагностика и лечение

Первичная патология развития яичек с повышением синтеза гонадотропных гормонов – это изолированное нарушение сперматогенеза, оно не обусловлено патологией эндокринной системы. Этиология:

- врожденные причины – синдром Клайнфельтера (порой сопровождается гинекомастией), анорхия, дефекты ферментов, участвующих в синтезе андрогенов, крипторхизм;
- приобретенные – после перенесенного орхита, перекрута яичка, кастрации и лечения цитостатиками.

С гипергонадотропным гипогонадизмом у мужчин связано много факторов, они приведены в таблице 9 и частично обсуждены в разделе «Генетические нарушения при бесплодии».

Большинство из приведенных факторов нарушают только репродуктивную функцию яичек, поэтому повышается только уровень ФСГ. Тем не менее имеются сообщения о том, что у мужчин с инфертильностью повышен риск развития нарушения функции клеток Лейдига (A.M. Andersson, N. Jorgensen, 2004), а у мужчин с синдромом Клайнфельтера часто повышен уровень ЛГ и с возрастом развивается гипоандрогения (F. Lanfranco, A. Kamischke, M. Zitzmann, E. Nieschlag, 2004).

После расширенной биопсии яичка для проведения TESE/ИКСИ наблюдается снижение уровня тестостерона в крови, что делает необходимым наблюдение этих пациентов у эндокринолога в течение длительного времени (M. Manning, K.P. Junemann, P. Alken, 2004).

Гипергонадотропный гипогонадизм с нарушением и репродуктивной, и эндокринной функций яичек возникает после лечения препаратами ГнРГ или хирургической кастрации при раке простаты (H.W. Daniell, J.S. Finkelstein, 1997).

Лабораторная диагностика при гипергонадотропном гипогонадизме основана на повышении уровня ФСГ и ЛГ и снижении уровня тестостерона (C. Krausz, 2009). Уровень тестостерона следует определять, исходя из концентрации в плазме крови глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Исходя из уровней тестостерона и ГСПГ, может быть рассчитан уровень свободного и биодоступного тестостерона (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). Так как концентрация тестостерона в плазме варьирует в течение дня, необходимо проводить забор крови для анализа до 10.00.

Существующие рекомендации по заместительной терапии андрогенами основываются в основном на общем уровне тестостерона. Действует общее соглашение: при уровне общего тестостерона > 12 нмоль/л (350 нг/дл) заместительной терапии не требуется. Также имеется консенсус, основывающийся на данных обследования молодых мужчин, о том, что при уровне общего тестостерона < 8 нмоль/л (230 нг/дл) заместительная терапия, как правило, эффективна.

Если уровень общего тестостерона 8–12 нмоль/л, необходимость в терапии определяется на основании клинических проявлений. У тучных мужчин для определения тактики может быть полезно измерение уровня общего тестостерона и ГСПГ для расчета свободного тестостерона или измерение свободного тестостерона путем равновесного диализа (J.S. Finkelstein, 1998). Для клинического применения доступны следующие формы тестостерона: инъекционная, пероральная и трансдермальная (С. Krausz, 2009). Наилучшим препаратом считается тот, который поддерживает концентрацию тестостерона в пределах физиологической нормы (E. Nieschlag, C. Wang et al., 1992).

Существует общее соглашение, что пациентам с первичным или вторичным гипогонадизмом, связанным с гипоандрогенизацией, следует проводить заместительную терапию тестостероном.

Для восстановления фертильности у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом эффективна лекарственная терапия (WHO, 2000).

23. КРИПТОРХИЗМ

Крипторхизм – наиболее частая врожденная аномалия развития половых органов у мужчин, обнаруживается у 2–5% новорожденных мальчиков, зависит от внутриутробного возраста плода (частота крипторхизма выше у недоношенных детей) и возраста после рождения. В течение первых 3 мес. жизни распространенность крипторхизма снижается до уровня 1–2%. Приблизительно в 20% случаев крипторхизма яички не пальпируются и локализируются в брюшной полости. В этиологии крипторхизма выделяют множество причин как эндокринного, так и генетического характера. Для процесса нормального опущения яичек требуется адекватное функционирование и взаимодействие гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Эндокринные расстройства во время I триместра беременности могут приводить к нарушению развития гонад и неопущению яичек в мошонку. Однако у большинства мальчиков с неопущенными яичками после рождения отсутствуют какие-либо нарушения со стороны эндокринной системы.

Считается, что крипторхизм может быть частью так называемого синдрома дисгенезии яичек – нарушения развития гонад, которое возникает в результате действия факторов внешней среды или генетических нарушений на ранних сроках беременности. Синдром дисгенезии гонад помимо крипторхизма включает в себя гипоспадии, снижение фертильности, повышенный риск развития злокачественных опухолей и дисфункцию клеток Лейдига (N.S. Skakkebaek, E. Rajpert-De Meyts, K.M. Main, 2001).

Среди лиц белой расы встречаемость крипторхизма в 3 раза выше, чем среди афроамериканцев. Но и в популяции европейцев отмечаются значительные различия в распространении дан-

ной патологии: крипторхизм значительно чаще встречается среди датчан по сравнению с их соседями – финнами (K.A. Voisen, M. Kaleva et al., 2004). У недоношенных детей распространенность крипторхизма выше, чем у доношенных. В английском исследовании встречаемость крипторхизма среди 3000 мальчиков с массой тела > 2500 г составила 2,7%, а у недоношенных детей с массой тела < 2500 г распространенность крипторхизма увеличилась до 21%. К возрасту 3 мес. спонтанное опущение яичек наблюдается у большинства мальчиков, частота выявления крипторхизма снижается до 0,9 и 1,7% в группах массой тела < 2500 г и > 2500 г соответственно (C.F. Heyns, J.M. Hutson, 1995).

Процесс опущения яичек проходит в 2 этапа: трансабдоминальный и паховый. На первом этапе – «трансабдоминального опущения» – развитие направляющей связки яичка и генитально-паховой связки играет наиболее важную роль.

Антимюллеровский гормон – гормон яичек, секретируемый клетками Сертоли. Он отвечает за регрессию мюллеровых протоков у плода мужского пола. Нарушение секреции антимюллерова гормона вызывает у мужчин сохранение дериватов мюллеровых протоков. Это состояние клинически проявляется крипторхизмом, паховыми грыжами и нарушением репродуктивной функции, обозначается как «синдром персистенции мюллеровых протоков» (СПМП). СПМП – редкая форма ложного мужского гермафродитизма.

Антимюллеровский гормон регулирует трансабдоминальный этап опущения яичек. Индукция направляющей связки яичка у мышей зависит от функционирования гена инсулиноподобного фактора 3 (InsI3) (C.G. Scorer, 1964). Данный ген экспрессируется в клетках Лейдига, и его инактивация приводит к билатеральному крипторхизму со свободно мигрирующими яичками и семявыносящими протоками (M.T. Nguyen, P.R. Showalter et al., 2002). Андрогены играют важную роль в обеих фазах опущения яичка. Другие семейства генов, играющие важную роль в развитии половых органов (например, специфическая комбинация генов (кода НОХ) и гены GREAT/RXFP2, рецептор, связанный с G-белком, влияющий на опущение яичек) также могут влиять на процесс миграции яичек в мошонку (I.P. Gorlov, A. Kamat et al., 2002; A.G. Lewis, B.R. Pecha et al., 2003).

Причины нарушений процесса опущения яичек в мошонку:

- генетические аномалии (крипторхизм при синдроме Клайнфельтера, Лоренса – Муна – Бидля, Беквита, Фанкони, Прадера – Вилли, в некоторых случаях при трисомии, в резуль-

тате аномалий развития придатка яичка и / или семявыбрасывающий проток; врожденной двусторонней гипоплазии яичек и др.) (В.Е. Мирский, 2008; В.А. Бондаренко, Е.В. Лучицкий, 2010; R.A. Ashley, J.S. Barthold, T.F. Kolon, 2010; G. Robin, F. Boitrelle, F. Marcelli et al., 2010; T.V. Hargreave, 2011; P.F. Wieacker, 2011);

- эндокринные нарушения (нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы у плода, недостаточность материнских гонадотропинов в последнем триместре беременности, снижение синтеза тестостерона яичками плода) (В.Е. Мирский, 2008; В.А. Бондаренко, Е.В. Лучицкий, 2010; R.A. Ashley, J.S. Barthold, T.F. Kolon, 2010; G. Robin, F. Boitrelle, F. Marcelli et al., 2010; T.V. Hargreave, 2011; P.F. Wieacker, 2011);
- анатомические (механические) препятствия (пониженное внутрибрюшное давление, недоразвитие нервно-мышечного аппарата паховой области, атрофия и сокращение пахового тяжа, узкий паховый канал и т.д.) (E. Nieschlag, H.M. Behre, 2005; В.Е. Мирский, 2008; В.А. Бондаренко, Е.В. Лучицкий, 2010).

Обычно причинами возникновения крипторхизма являются мультифакторные, однако основная роль принадлежит эндокринным нарушениям (В.А. Бондаренко, Е.В. Лучицкий, 2010; В.Е. Robin, F. Boitrelle, F. Marcelli et al., 2010; P.F. Wieacker, 2011). В последние годы одной из наиболее значимых причин возникновения крипторхизма считают негативное влияние факторов внешней среды, и в частности эндокринных деструкторов, во время внутриутробного развития плода (J. Toppari, H.E. Virtanen, K.M. Main et al., 2009; R.A. Ashley, J.S. Barthold, T.F. Kolon, 2010; M. Kurpysz, A. Havryluk, A. Nakonechnyj et al., 2010; G. Robin, F. Boitrelle, F. Marcelli et al., 2010; T.V. Hargreave, 2011; A. Mahmoud, F. Comhaire, 2011). Именно с этим связывают увеличение количества случаев этой патологии в промышленных странах (G. Robin, F. Boitrelle, F. Marcelli et al., 2010).

Неопущение яичек может быть обусловлено действием 2 гормональных причин: гипогонадизмом и нечувствительностью к андрогенам. Повышение процента мужчин с патологией со стороны репродуктивной системы может быть объяснено повышением экспозиции к эстрогенам во время вынашивания (F. Hadziselimovic, R. Geneto, L.R. Emmons, 2000). Некоторые пестициды и химические вещества часто обладают эстрогенной активностью (ксено-эстрогены) и действуют как гормональные мо-

дуляторы (S. Hosi, S. Loff et al., 2000). На животных моделях эстрогенные и антиандрогенные свойства этих веществ могут являться причиной гипоспадии, крипторхизма, снижения плотности (концентрации) сперматозоидов и повышения риска развития опухолей яичка как за счет рецепторопосредованных механизмов, так и за счет прямого токсического воздействия, связанного с дисфункцией клеток Лейдига (I.K. Mahood, H.M. Scott et al., 2007).

После первого года жизни в герминогенных клетках крипторхизированных яичек наступают дегенеративные изменения, степень которых зависит от уровня расположения яичек (J. Garcia, N. Gonzblez et al., 2008). В течение 2-го года жизни число герминогенных клеток снижается. У 10–45% больных наблюдается полная потеря герминогенной ткани. Поэтому для сохранения сперматогенеза рекомендуется проводить лечение в раннем возрасте, особенно при двустороннем крипторхизме. Хирургическое лечение является наиболее эффективным и испытанным методом по перемещению яичек в мошонку. Гормональная терапия хорионическим гормоном человека (ХГЧ), применялась повсеместно в прошлом, но сейчас от нее отказались из-за высокого уровня апоптоза герминогенных клеток после лечения (Е.М. Ритзйн, 2008).

Крипторхизм является одной из актуальных и высокозначимых медико-социальных проблем современного здравоохранения. Несмотря на длительную историю изучения этого заболевания многие вопросы этиологии, патогенеза, лечения и реабилитации пациентов остаются не уточненными. Крипторхизм можно рассматривать как фактор риска развития патологических процессов яичка и мужского бесплодия, а также может приводить к снижению андрогенной функции. Бесплодие рассматривается в качестве основного и наиболее изученного осложнения крипторхизма.

Крипторхизм часто сочетается с бесплодием. У 5,9% мужчин, страдающих бесплодием, обнаружен крипторхизм. Различают крипторхизм брюшной – 8%, паховый – 62,7%, предмошоночный – 23,8%.

Одно- и двусторонний крипторхизм наблюдают у 3,4–5,8% новорожденных, у 1,8% мальчиков в возрасте до 1 года и 0,7% взрослых мужчин. При этом выявилось сезонное колебание (чаще в марте–мае) у новорожденных с более низкой массой тела (С.И. Воложин, 1987; С.И. Воложин и соавт., 1988).

У 17,9% больных отмечается гипертрофия контралатерального яичка (И.Д. Кирпатовский и соавт., 1986). Аномалии семявыносящей системы встречаются при крипторхизме в 11–36% (А.В. Терещенко и соавт., 1987).

При крипторхизме выделяют две степени недостаточности длины сосудов яичка – абсолютную и относительную (С.И. Воложин, 1987; С.И. Воложин и соавт., 1988).

Патогенез бесплодия при крипторхизме объясняется гипертермией яичка. Чрезмерное тепло вызывает повреждение молодых зародышевых клеток в процессе деления и при длительном воздействии приводит к дегенерации паренхимы яичек и перерождению их структуры. Нарушение сперматогенеза происходит в результате недостаточности гормональных импульсов со стороны гипофиза, первичной недостаточности яичек и повышенной температуры, так как зародышевый эпителий легко повреждается под термическим влиянием (Е. Kawakami и соавт., 1990).

У пациентов с поздним опущением одного из яичек отмечается асимметрия артериального кровообращения по тестикулярным артериям, вследствие этого в патогенезе бесплодия на первое место выступают симптомы нарушения гемодинамики и лимфостаз, что приводит к локальной гипертензии (О.Л. Тиктинский и соавт., 1985; G. Breda и соавт., 1987).

При одностороннем оперированном крипторхизме нередко отмечается уменьшение количества сперматозоидов, остальные показатели анализа спермы нормальные (Sh. Alam, E. Nieschlag, H.M. Behre, 2005; J.I. Sandlow et al., 2006; G.M. Colpi et al., 2011;). У мужчин с двусторонним крипторхизмом в анамнезе количество сперматозоидов значительно снижено (J.I. Sandlow et al., 2006). По другим данным, у мужчин из бесплодных пар, страдающих крипторхизмом, только в 14% случаев бывает нормозооспермия; в 25% – наблюдается азооспермия, в других случаях – снижение концентрации, подвижности и уменьшение количества нормальных форм сперматозоидов в различных сочетаниях; в 27% случаев – антиспермальные антитела (Г.Т. Сухих, 2009; M. Kurpisz, A. Havryluk, A. Nakonechnyj et al., 2010).

Ложным крипторхизмом принято называть состояние, когда яичко под воздействием холода, при пальпации, при физической нагрузке либо при влиянии других факторов может мигрировать в паховый канал или в брюшную полость. При согревании и расслаблении мышц оно возвращается в мошонку (Н.А. Лопаткин, 1999). При этом яичко обнаруживается у корня полового члена или в паховом канале и при пальпации может быть низведено на дно мошонки. Недоразвитие мошонки не отмечается.

По статистическим данным первичной обращаемости в дет-

медикаментозное лечение ложного крипторхизма у детей в возрасте 2–11 лет отмечено в 90% случаев (Л.П. Имшинецкая, 2003).

О нарушениях процесса опускания яичек было уже известно с давних времен. Упоминается, что завоеватель Тамерлан (1336–1406 гг.) страдал этим заболеванием. В XVI веке в указе папы Сикста V было запрещено вступление в брак мужчинам, у которых в мошонке отсутствовали яички. В конце XIX и в XX веках вопросами аномалии положения яичек и устранением этой далеко не безобидной патологии занимались видные хирурги и урологи, руководители крупных клиник (Helferich, Witzel, Kocher, Ombredanne, Б.Н. Хольцов, П.А. Герцен, И.И. Греков, Р.М. Фронштейн, Goebell, Riedel, Bauer и др.).

Существовало мнение, что при ложном крипторхизме хирургическое вмешательство не является обязательным. Иногда яичко подтягивается в паховый канал у довольно взрослого ребенка и даже уже у зрелого мужчины и данная ситуация совершенно не опасна для здоровья и никак не влияет на способность к оплодотворению. «Втягивающееся яичко» является нормально развитым органом». Однако в работах Н.А. Лопаткина отмечалось, что при выраженном и длительном течении заболевания яичко может быть уменьшено в размерах, что потребует заместительной гормонотерапии. При отсутствии положительного эффекта необходимо оперативное лечение, обеспечивающее невозможность миграции яичка.

Ложный крипторхизм в 2% случаев является единственной причиной мужского бесплодия (В.А. Бондаренко, В.Е. Лучицкий, 2010). Обследованы 74 пациента в возрасте от 18 до 62 лет, (в среднем $31,7 \pm 8,3$ лет). Пациенты обратились с жалобами на бесплодный брак в течение от 12 мес. до 200 мес. 16 лет (в среднем $58,8 \pm 44,8$ мес.), а также снижение либидо и потенции, часть пациентов отмечала болевой синдром при миграции яичек, но большая часть отмечала только тупые боли, обусловленные постоянной травматизацией, и трофически-дистрофическими нарушениями от перемещения по паховому каналу и изменения температурного режима на протяжении длительного периода. При этом применялись методы обследования: анамнез, осмотр, пальпация органов мошонки, УЗИ органов мошонки, общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, исследование уровня половых гормонов в крови, исследование эякулята (В.П. Стусь, О.Ю. Крижановська, 2014). Пациентам была выполнена операция – пластика паховых каналов (по Жирару–Кимбаровскому) с одной или двух сторон. В послеоперационном

периоде пациенты получали вобензим по 5 таблеток 3 раза в сутки на протяжении 1–2 месяцев, пепонен по 600 мг 3 раза в сутки – 2 месяца и аскорутин по 1 таблетке 3 раза в день – 1 месяц. У пациентов со сниженным уровнем тестостерона в терапию включали трибестан по 2 таблетки 3 раза в день на протяжении 3 месяцев. При контрольном обследовании в сравнении с исходным состоянием было выявлено улучшение самочувствия, отсутствие болей в мошонке, усиление полового влечения и улучшение эректильной функции (В.П. Стусь, О.Ю. Крижановська, 2014).

Таким образом, анализируя накопленные результаты, считаем необходимым продолжить исследование и накопление данных по этой патологии и рекомендовать при обследовании пациентов с бесплодием и эректильной дисфункцией, при выявлении патологической миграции яичка, рассматривать возможность оперативного лечения с целью восстановления сперматогенной и гормональной функции яичка.

Нарушения сперматогенеза. У больных крипторхизмом могут наблюдаться как нормальный сперматогенез, так и азооспермия, а также олигозооспермия 1, 2, 3-й степеней. С возрастом отмечается отставание в канальцевом росте, редукции сперматогониев, уплотнении околоканальцевой соединительной ткани. Односторонний крипторхизм вызывает поражение контралатерального яичка и создает неблагоприятные условия для его развития (K. Kamada и соавт., 1993).

Установлена положительная коррелятивная связь между давностью крипторхизма и степенью поражения клеток Сертоли (A. Guttieres и соавт., 1993). Отмечается уменьшение количества и деформация интерстициальных эндокриноцитов (S. Huff Dale и соавт., 1991).

Уменьшается количество и диаметр семенных канальцев, сперматогоний типа А, сперматочитов 1-го порядка и круглых сперматид (E. Kawakami и соавт., 1990).

Учитывая важность изучения патогенеза бесплодия при крипторхизме, хирургически вызванный крипторхизм – удобная модель для изучения эффектов повышенной температуры брюшной полости на сперматогенез (И.Д. Кирпатовский и соавт., 1986; И.Ф. Юнда, 1990; А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997).

Эндокринные факторы крипторхизма. Допускают, что определенную роль при крипторхизме могут играть гипофизарные хорионовые гонадотропины, образование которых зависит от длительности естественного освещения. Питuitарный гипогонадизм

сти сыновей к крипторхизму. Семейные факторы могут играть важную роль в этиологии крипторхизма, который является результатом повышенного уровня эстрогенов у матерей в ранние сроки беременности (В.Г. Горюнов и соавт., 1988).

У мужчин, в анамнезе которых был крипторхизм, часто обнаруживаются нарушения в спермограмме (H. Yavetz, B. Harash et al., 1992). Хирургическое лечение в течение первых 2 лет жизни положительно сказывается на последующей фертильности (M.L. Wilkerson, F.F. Bartone, L. Fox, F. Hadziselimovic, 2001). Тем не менее не существует убедительных доказательств протективного эффекта ранней орхипексии. При одностороннем крипторхизме в анамнезе отцовство достигается практически так же, как и среди мужчин без крипторхизма: в 89,7 и 93,7% случаях соответственно.

У мужчин с односторонним крипторхизмом наступление отцовства не зависит от возраста пациента, предоперационной локализации яичка и его размеров (K.D. Miller, M.T. Coughlin, P.A. Lee, 2001). Тем не менее наличие в анамнезе одностороннего крипторхизма может приводить к снижению фертильности. Время наступления беременности в этом случае удлиняется.

У мужчин с билатеральным крипторхизмом олигозооспермия наблюдается в 31% случаев, а азооспермия – в 42%. При двустороннем крипторхизме отцовство наступает в 35–53%. При двустороннем крипторхизме и азооспермии выполнение орхипексии даже во взрослом возрасте может привести к появлению сперматозоидов в эякуляте (A. Giwercman, L.L. Hansen, N.E. Skakkebaek, 2000).

Крипторхизм является фактором риска развития опухолей яичка и ассоциируется с микрокальцинатами в яичке и карциномой *in situ* (CIS). У 5–10% больных с опухолями яичка отмечается крипторхизм в анамнезе. Риск развития герминогенной опухоли в 3,6–7,4 раза выше, чем в общей популяции, и у 2–6% мужчин с крипторхизмом в анамнезе развивается опухоль яичка (A. Giwercman, E. Bruun, C. Frimodt-Moller, N.E. Skakkebaek, 1989). Выполнение орхипексии до пубертатного возраста снижает риск возникновения опухолей яичка (A. Pettersson et al., 2007). Тем не менее эта и другие схожие публикации опираются на ретроспективные данные, и мы не можем исключить вероятность того, что мальчики, которым была выполнена ранняя и поздняя орхипексия, представляют собой различные патогенетические группы крипторхизма.

Гормональная терапия. В прошлом ХГЧ или ГнРГ широко

яички опускаются в мошонку на фоне гормональной терапии, в 20% из них они позже вновь поднимаются. Также прием ХГЧ может быть вредным для будущего сперматогенеза, вызывая повышение апоптоза герминогенных клеток (Е.М. Ритзйн, 2008). Именно поэтому гормональная терапия больше не рекомендуется.

Хирургическое лечение. Эффективность хирургического лечения крипторхизма составляет 70–90% (P.F. Jones, 1995). Если семенной канатик и сосуды слишком коротки для мобилизации и перемещения яичка в мошонку, то возможно проведение ступенчатой орхипексии (по Фаулеру – Стивенсу). Применяются открытые оперативные вмешательства, лапароскопическая или микрохирургическая орхипексия. Вопрос об оптимальном возрасте для выполнения операции вызывает споры. Некоторые исследования показывают положительный эффект раннего (во время первых 2 лет жизни) лечения в плане сохранения фертильности в будущем (F.Hadziselimovic, B. Hocht, B. Herzog, M.W. Buser, 2007). Тем не менее эти сообщения основываются на ретроспективно собранных данных. При этом недавно в ходе РКИ было показано, что хирургическое лечение в возрасте 9 мес. приводит к частичному наверстыванию роста яичка до возраста по меньшей мере 4 года по сравнению с орхипексией в 3-летнем возрасте. Эти данные ясно говорят о том, что раннее выполнение операции оказывает положительное влияние на рост яичка. Объем яичка – ориентировочное (непрямое) отражение сперматогенной активности, дающее надежду на улучшение сперматогенеза в будущем. Выполнение биопсии при орхипексии позволяет выявить карциному *in situ*, удаление которой предотвращает развитие злокачественной опухоли. Если до наступления половой зрелости крипторхизм не был устранен, то удалять неопустившееся яичко не стоит, так как оно секретирует тестостерон. Более того, как отмечено выше, коррекция двустороннего крипторхизма даже во взрослом возрасте может привести к выработке сперматозоидов у мужчины с азооспермией (A. Giwercman, L.L. Hansen, N.E. Skakkebaek, 2000).

Наиболее серьезным осложнением после орхипексии является повреждение сосудов, кровоснабжающих яичко, что в 1–2% случаев может привести к тестикулярной атрофии. В случае непальпируемых яичек и при достаточной длине сосудистой ножки послеоперационная атрофия наблюдается у 12% пациентов. При выполнении ступенчатой орхипексии сообщается о 40%-ной частоте развития послеоперационной атрофии (P.F. Jones, 1995).

Крипторхизм – мультифакторное заболевание, которое по своей этиологии может быть следствием воздействия как генетических факторов, так и гормональных нарушений в I триместре беременности. Крипторхизм часто ассоциирован с дисгенезией гонад и является фактором риска бесплодия и развития герминогенных опухолей.

Обсуждается, может ли ранняя хирургическая коррекция предотвратить потерю герминогенных клеток или нет, однако РКИ показали улучшение роста яичек у мальчиков, которым была проведена операция в возрасте 9 мес., по сравнению с теми, которых оперировали в 3 года. Дети у мужчин с односторонним крипторхизмом рождаются с той же частотой, что и у мужчин без крипторхизма. Двусторонний крипторхизм значительно снижает возможность отцовства.

Необходимо избегать гормонального лечения крипторхизма из-за риска апоптоза герминогенных клеток и последующего снижения выработки сперматозоидов. Ранняя орхипексия (в возрасте 6–12 мес.) может оказывать положительное влияние на развитие яичек. Если орхипексия выполняется в период половой зрелости, во время операции рекомендуется проводить биопсию яичка с целью исключения наличия неинвазивной карциномы (карциномы *in situ*) (A. Giwercman, E. Bruun, C. Frimodt-Moller, N.E. Skakkebaek, 1989).

24. ИДИОПАТИЧЕСКОЕ МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Мужское бесплодие при отсутствии достоверных причин его возникновения (идиопатический ОАТ-синдром) обнаруживается у 25–30% мужчин с бесплодием. Примерно в одном из четырех случаев бесплодия у мужчин имеет место идиопатическое нарушение качества спермы (J. Poongothai, T.S. Gopenath, S. Manonayak, 2009; F.R. Comhaire, A. Mahmoud, 2011). Это наиболее частая причина мужского бесплодия (E. Nieschlag, H.M. Behre, 2005; В.А. Божедомов, 2008). Его устанавливают при наличии олигоастенотератоспермии только после исключения всех других возможных причин бесплодия (E. Nieschlag, H.M. Behre, 2005), то есть тогда, когда тщательно собранный анамнез, проведены необходимые клинические и дополнительные обследования, но при этом не обнаружено никаких этиологических факторов заболевания (E. Nieschlag, H.M. Behre, 2005; F.R. Comhaire, A. Mahmoud, 2011).

К нарушениям синтеза спермы и ее качества могут привести нездоровый образ жизни, профессиональные вредности, негативные факторы внешней среды (F.R. Comhaire, A. Mahmoud, 2011). Устранение их воздействия – нормализация питания, веса, отказ от курения, чрезмерного употребления алкоголя, использования наркотических веществ, в ряде случаев изменение рода деятельности и т.д. – может улучшать состояние репродуктивного здоровья (F.R. Comhaire, A. Mahmoud, 2011). Именно это является профилактикой и основой лечения бесплодия любого генеза (C. Dechanet, J. Belaisch–Allart, B. Hedon, 2010; F.R. Comhaire, A. Mahmoud, 2011; F.R. Comhaire, A. Mahmoud, 2011; P. Nevoux et al., 2011).

Генетические причины нарушения половой системы и бесплодия до настоящего времени необоснованно недооцениваются в практической работе урологов, андрологов, эндокринологов (Л.Ф. Курило и др., 1998).

В настоящее время наиболее используемыми методами генетического исследования при бесплодии являются:

- цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови;
- анализ мутации гена CFTR;
- молекулярно-генетическое исследование микроделений в локусе AZF Y-хромосомы;
- определение фрагментации ДНК сперматозоидов;
- исследование количества хромосомных аномалий в ядрах сперматозоидов методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH – Fluorescence in situ hybridization).

Основными генетическими факторами мужского бесплодия являются различные типы хромосомных нарушений и мутации отдельных генов, влияющих на мужскую репродуктивную систему (Э.В. Вартанян, А.Н. Петрин, Т.Р. Курносова, 2010). Генетические аномалии, в том числе хромосомные анеуплоидии сперматозоидов, а также структурные aberrации, являются одной из основных причин бесплодия.

В ряде научных исследований показано, что определенная доля случаев идиопатического бесплодия сопряжена с наличием аномалий хромосом, которые вследствие неэффективной диагностики выявить зачастую не удастся (К. Hwang, J.W. Weedon, D.J. Lamb, 2010). Сперматозоид, морфологически расцененный как нормальный, может иметь повреждения на уровне ДНК (Т. Diemer, С. Desjardins, 1999; М. Benchaib, V. Braun, J. Lornage et al., 2003).

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации репродуктологов и эмбриологов (ESHRE) при проведении диагностики микроделений Y-хромосомы кандидатами для анализа являются мужчины, концентрация сперматозоидов в эякуляте которых $< 5 \times 10^6$ /мл. Определение частоты делеции в локусе AZF – это важный метод исследования причин азооспермии/олигозооспермии тяжелой стадии у мужчин с бесплодием (В.П. Стусь и соавт., 2012). Инфертильным пациентам, которым назначено лечение с помощью ИКСИ, следует проводить генетические консультации и наряду с кариотипированием выполнять анализ AZF-участка Y-хромосомы (О.Д. Никитин, С.В. Базалицкая, 2011). Генетическое обследование пациентов с нарушением репродуктивной функции

имеет важное значение ввиду выявления у них высокой частоты генетических мутаций. Следует отметить, что эти обследования необходимо проводить мужчинам до включения их в программу ИКСИ.

При цитогенетическом обследовании мужчин с бесплодием 5–15% из них имеют нарушения кариотипа (при анализе лимфоцитов периферической крови). В то же время в ряде случаев при нормальном кариотипе в соматических клетках могут определяться значительные нарушения числа и структуры хромосом половых клеток (А.Е. Calogero, А. De Palma, С. Grazioso et al., 2001; Л.Ф. Курило, Т.М. Сорокина, В.Б. Черных и др., 2011). Хромосомная патология часто сопровождается глубоким нарушением сперматогенеза, приводящим к бесплодию (В.О. Шаронин, Л.Ф. Курило, Л.В. Шилейко и др., 1999; Ж.И. Глинкина, 2006).

Цитогенетическое исследование незрелых гамет на разных стадиях их развития у мужчин проблематично вследствие относительной трудности получения материала (О.Д. Никитин, С.В. Базалицкая, 2011).

С каждым годом все большее значение приобретает метод флуоресцентной гибридизации (FISH – Fluorescence in situ hybridization) in situ (Z. Sarrate, J. Blanco, E. Anton, 2005). Метод FISH продвинул вперед цитогенетическую диагностику, так как позволил изучать небольшие хромосомные перестройки, которые не видны под микроскопом при использовании стандартных методов цитогенетики (М.М. Matzuk, D.J. Lamb, 2008; Е.Ю. Чиркова, Д.Д. Иванова, С.С. Литвинов, 2011).

Метод FISH-анализа позволяет объективно выявлять индивидуальные хромосомы и их отдельные участки на метафазных пластинках (хромосомы в состоянии максимальной конденсации и визуализации) или интерфазных ядрах (деконденсированные хромосомы, без четкой морфологической структуры) на основе особенностей их молекулярно-генетического строения (М.М. Matzuk, D.J. Lamb, 2008).

Для идентификации индивидуальных хромосом при проведении диагностики наиболее эффективны так называемые хромосомоспецифические ДНК-зонды, созданные на основе клонированных последовательностей сателлитной ДНК человека (О.Д. Никитин, С.В. Базалицкая, 2011).

Проведенные FISH-исследования хромосом сперматозоидов у бесплодных мужчин с нормальным кариотипом (46, XY) в подавляющем большинстве продемонстрировали значительное увеличение частоты анеуплоидий для аутосом и в большей степени –

для половых хромосом (H. Acar et al., 2000). Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что уровень хромосомной патологии в сперматозоидах у бесплодных мужчин выше, чем в группе фертильных доноров спермы (J. Lahdetie, S. Larsen, K. Harkonen, 1999; N. Moosani et al., 1995; M.C. Vincent et al., 2002; G.D. Palermo et al., 2002). В то время как мужчины с нормозооспермией имеют приблизительно 1% анеуплоидий ядер сперматозоидов, мужчины с олигозооспермией имеют 8% анеуплоидий, а мужчины с необструктивной азооспермией – около 15%.

Особое внимание к вопросу генетических нарушений у бесплодных мужчин связано с широким использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Интрацитоплазматическое введение сперматозоида, использование для оплодотворения незрелых половых клеток позволили иметь потомство мужчинам с тяжелыми нарушениями репродуктивной функции, тем самым преодолевая природные защитные механизмы, созданные эволюцией для предотвращения оплодотворения дефектными сперматозоидами (Л.Ф. Курило и др., 2011; L.H. Gary, H.G. Tempest, 2012).

Аберрации в генетической информации сперматозоидов включают количественные и структурные хромосомные аномалии (F. Sun, E. Ko, R.H. Martin, 2006).

Анеуплоидии могут возникать как в аутосомах, так и в половых хромосомах или вовлекать обе группы хромосом одновременно. Полиплоидии представляют собой дублирование всех хромосом. Структурные отклонения включают делеции (утрата участка хромосомы), инверсии (изменение порядка генов участка хромосомы на обратный), дупликации (повторение участка хромосомы), транслокации (перенос участка хромосомы на другую), а также дицентрические и кольцевые хромосомы (G. Collodel et al., 2007).

В ряде исследований было показано, что повышение уровня хромосомных нарушений сперматозоидов приводит не только к ухудшению качественных параметров спермы, но и к снижению вероятности зачатия, появлению генетически обусловленных заболеваний у потомства, увеличению числа спонтанных прерываний беременности (L. Gianaroli et al., 2005; G. Collodel et al., 2007). Высокий уровень анеуплоидий сперматозоидов у бесплодных мужчин не только увеличивает риск для потомства, но и снижает эффективность лечения бесплодия (L. Gianaroli, M.C. Magli, A.P. Ferraretti, 2005; F.M. Petit et al., 2005). Данные нескольких исследований свидетельствуют о том, что высокие уровни анеуплоидий сперматозоидов также связаны с повторяющимися не-

удачными попытками ЭКО/ИКСИ (P. Nagvenkar, K. Zaveri, I. Hinduja, 2005; J.D. Nicorpoulos et al., 2008).

Так, при исследовании генотипа плодов и детей, зачатых от мужчин с повышенной частотой хромосомных аномалий в сперматозоидах, был отмечен высокий уровень генетических нарушений (R.H. Martin et al., 2003). Результаты беременности после использования ЭКО/ИКСИ с использованием спермы от бесплодных мужчин продемонстрировали повышенный риск de novo хромосомных аномалий у потомства (M. Bonduelle et al., 1998; Van A. Steirteghem et al., 2002), большинство из которых были унаследованы от мужчины (Van D. Opstal et al., 1997; S. Egozcue, J. Blanco, J.M. Vedrell, 2000; G. Venkataraman, I. Craft, 2002).

Хромосомные анеуплоидии в большинстве своем имеют катастрофические последствия для развития эмбриона и являются частой причиной спонтанных абортс (H. Carp et al., 2001; B. Fritz et al., 2001; J. Menasha, B. Levy, K. Hirschhorn, 2005). Считается, что анеуплоидии имеют место примерно в 4% случаев при клинически подтвержденной беременности. Однако предполагается, что до 60% случаев беременности являются анеуплоидными, но спонтанно прерываются, часто даже до клинического подтверждения беременности (T. Hassold, P.A. Hunt, S. Sherman, 1993).

Цитогенетическое исследование ядер сперматозоидов помогает не только определить причину бесплодия, но и позволяет прогнозировать наступление беременности, вероятность рождения здорового потомства (M. Mehdi et al., 2012).

При идиопатическом бесплодии первичные патогенетические изменения развиваются в стенках семенных протоков. Последние утолщаются вследствие увеличения количества незрелых волокон и пластинчатости базальной мембраны. Происходит увеличение концентрации ФСГ в сыворотке. Семенные протоки при биопсии яичка выглядят местами как тяжи с перехватами и постепенно истончаются. В суженных местах интенсивность сперматогенеза падает. Развитие перетяжек мешает движению сперматозоидов вследствие нарушения перистальтики. В бесплодных семенных протоках наступают шелушение и явления дезорганизации. Увеличение количества клеток Лейдига в бесплодных яичках сочетается с ростом концентрации ЛГ, нарастание содержания тестостерона не отмечено.

У 84,2% больных бесплодием при биопсии обнаруживается гипосперматогенез или «только клетки Сертоли». Уменьшение объе-

в сыворотке. У большинства больных с объемом яичек менее 12,0 мл выявляется азооспермия.

Совершенствование схем комплексного клинико-андрологического и генетического обследования пациентов с нарушениями репродуктивной функции является важной задачей в диагностике идиопатического бесплодия у мужчин в условиях применения современных репродуктивных технологий.

Нарушение гаметогенеза у мужчин, состоящих в бесплодном браке, несмотря на многообразие этиологических факторов, является звеном в патогенезе ограниченного числа типовых патологических процессов, которые клинически могут проявляться в виде различных заболеваний, что затрудняет выбор патогенетически обоснованной терапии и является причиной необоснованной полипрагмазии (В.В. Шупегин, 2003). В современном мире довольно высок удельный вес категорий мужской инфертильности, отнесенных к идиопатическим формам. Это отражает реальную структуру бесплодия в современных условиях. Примерно у 25% бесплодных мужчин причину патологии не находят. Во многом это объясняется отсутствием стандартизованных методов исследования мужской половой сферы. Следует заметить, что при идиопатическом бесплодии ни один из препаратов априори не может доказать свою эффективность, поскольку группа пациентов с идиопатическим бесплодием заведомо–неоднородна. Именно поэтому главной задачей в андрологии является не поиск новых фармакологических препаратов, а углубленный анализ патогенеза формирования инфертильности у мужчин в каждом конкретном случае в целях подбора патогенетически оправданной терапии (С.Б. Артифексов, А.А. Артифексова, И.В. Седышева, Е.В. Овчинникова, 2006).

В настоящее время предполагается, что в 80% случаев идиопатическое бесплодие мужчин вызвано влиянием окислительного стресса. Последний развивается в результате дисбаланса между активными формами кислорода (АФК) и антиоксидантной способностью эякулята. АФК в эякуляте мужчин с идиопатическим бесплодием значительно выше, чем у фертильных мужчин (N. Garrido, M. Meseguer, C. Simon et al., 2004; G. Aktan, S. Dogru-Abbasoglu, C. Kucukgergin et al., 2013). Сперматозоиды чрезвычайно уязвимы для окислительного повреждения, которое ведет к нарушению целостности мембраны. В результате увеличивается клеточная проницаемость, происходит инактивация ферментов, возникают структурные повреждения ДНК и развивается апоптоз.

Среди последствий окислительного стресса и повреждения ДНК сперматозоидов можно назвать трудности с зачатием, нарушение эмбрионального развития, высокую частоту выкидышей и риск развития хронических болезней у потомства, в том числе детских онкологических заболеваний (R.J. Aitken, C. Krausz, 2001). Отмечается выраженная корреляция между уровнем окислительного стресса и фрагментацией ДНК сперматозоидов (N. Garrido et al., 2004; G. Aktan et al., 2013). АФК вырабатываются в ходе аэробного метаболизма сперматозоидов. Высокое содержание в АФК полиненасыщенных жирных кислот запускает каскад реакций перекисного окисления липидов (A. Lenzi et al., 2000; M. Cocuzza, S.C. Sikka, K.S. Athayde, A. Agarwal, 2007). Перекисное окисление липидов негативно сказывается на подвижности сперматозоидов и их концентрации. АФК могут вызвать истощение энергетического буфера половых клеток и изменения в основных регуляторных молекулах, таких как белки, ДНК, липиды (K. Tremellen, 2008).

В семенной плазме АФК также могут образовываться при лейкоцитоспермии: у мужчин с тератозооспермией и/или лейкоцитоспермией их содержание гораздо выше. Это связано с тем, что повышенный уровень АФК коррелирует с количеством морфологически аномальных сперматозоидов и белых клеток в крови и эякуляте (E. De Lamirande, C. Gagnon, 1993).

Семенная плазма фертильных мужчин в норме богата антиоксидантами, которые поддерживают, защищают и питают сперматозоиды, контролируя повреждающее влияние АФК. Система антиоксидантной защиты мужского репродуктивного тракта включает такие ферменты, как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза, и высокий уровень неферментативных антиоксидантов микроэлементов и тиоловых групп, действующих как ингибиторы перекисного окисления липидов. Таким образом, перекисное повреждение сперматозоидов зависит не только от избыточной продукции АФК, но и от эффективности всей антиоксидантной системы семенной плазмы (N. Garrido et al., 2004; A. Agarwal, G. Virk, C. Ong, S.S. du Plessis, 2014).

Антиоксиданты поступают алиментарно при потреблении сбалансированной пищи, равномерно распределяются в организме и участвуют в поддержании гомеостаза (S. Gupta et al., 2009). Однако, если один или несколько вредных факторов периодически или систематически воздействуют на организм, тонкий баланс нарушается. В результате происходит избыточное накопление АФК или недостаточное поступление антиоксидантов. К негатив-

ным факторам, которым регулярно подвергается организм мужчины, можно отнести влияние внешней среды, экологическую обстановку, табакокурение, потребление алкоголя, кофеина, скудную и обедненную микроэлементами диету, малоподвижный образ жизни, ожирение, стресс и хронические заболевания (C. Abad et al., 2013).

По оценкам R.A. Saleh и соавт., по меньшей мере в половине всех случаев ВРТ в эякуляте повышено содержание АФК, поэтому крайне важно проводить антиоксидантную терапию до процедуры ЭКО для сведения к минимуму воздействия окислительного стресса на гаметы. Улучшение мужского здоровья до программ ЭКО/ИКСИ позволит повысить благоприятные исходы беременностей путем увеличения мужского биологического и генетического вклада в зачатие и вынашивание потомства (R.A. Saleh et al., 2003).

Некоторые последствия окислительного стресса, такие как перекисное окисление липидов, могут уменьшить текучесть плазматической мембраны, следствием чего становятся уменьшение или, возможно, даже полная потеря подвижности сперматозоидов. Высокие уровни АФК способствуют снижению митохондриального мембранного потенциала, активируя пути передачи сигналов апоптоза в сперматозоидах, и повреждению ДНК (X. Wang et al., 2003). Эти изменения в используемых гаметах в конечном итоге ведут к увеличению количества невынашиваний беременности и врожденным дефектам плода (R.J. Aitken, C. Krausz, 2001).

Е.В. Pasqualotto и соавт. предложили использовать уровень АФК в качестве прогностического фактора успеха ЭКО (Е.В. Pasqualotto et al., 2004). В исследовании, проведенном М.А. Baker и соавт., выявлена отрицательная связь между повышенным уровнем АФК в сперме и частотой оплодотворений, качеством эмбрионов и достижением клинических беременностей (М.А. Baker, R.J. Aitken, 2005). В другом исследовании наблюдали снижение темпов деления бластоцисты в присутствии АФК с высоким индексом фрагментации ДНК эмбриона, что приводило к низкой частоте достижения клинической беременности у женщин (S.S. Du Plessis, K. Makker, N.R. Desai, A. Agarwal, 2008).

По данным Кокрановского обзора от 2014 г., антиоксиданты, по всей видимости, эффективны в лечении бесплодия у мужчин. Однако отчетность некоторых исследований была слишком непоследовательной для уверенных выводов и требовала дальнейшего рассмотрения. В этот обновленный обзор были включены 48 исследований, в которых сравнивали монокомпонентные и

комбинированные антиоксиданты с приемом другого антиоксиданта или плацебо, отсутствием лечения. Продолжительность исследований составляла от трех до 26 недель с дальнейшим наблюдением в пределах от трех недель до двух лет. У большинства мужчин, участвовавших в исследованиях, были выявлены низкая общая подвижность и концентрация сперматозоидов. Ожидаемый уровень живорождений в группах плацебо или без терапии составлял 5 из 100 по сравнению с 10–31 из 100 на фоне приема антиоксидантов. Результаты показали ожидаемую частоту клинической беременности для 6 из 100 субфертильных мужчин, которые не получали какие-либо антиоксиданты, по сравнению с 11–28 из 100 мужчин, принимавших антиоксиданты (M.G. Showell et al., 2014).

Хотя и имеется большой выбор препаратов для лечения идиопатического мужского бесплодия, научная доказательность эмпирического подхода в терапии невелика (C. Foresta, A. Bettella et al., 2004).

Андрогены, ХГЧ/человеческий менопаузальный гонадотропин, бромкриптин, альфа-блокаторы, системные кортикостероиды и восполнение магния неэффективны в лечении ОАТ-синдрома. Препараты ФСГ (R. Paradisi, P. Busacchi et al., 2006) и антиэстрогены в комбинации с тестостероном (D.A. Adamopoulos, A. Pappa et al., 2003) могут оказывать положительное воздействие на определенных пациентов. Тем не менее требуется дальнейшая оценка использования этих препаратов в многоцентровых исследованиях (D.A. Adamopoulos, A. Pappa et al., 2003; R. Paradisi, P. Busacchi et al., 2006).

Медикаментозное лечение мужского бесплодия рекомендуется проводить только в случаях гипогонадотропного гипогонадизма (F.H. Pierik et al., 2000).

25. ВКЛАД МУЖЧИН В КОНТРАЦЕПЦИЮ

Развитие контрацептивных методик у мужчин имеет важное практическое значение, так как 40% женщин не удовлетворены в плане планирования семьи. Ежегодно около 80 млн. женщин имеют незапланированную беременность (WHO, 2004).

Из 4 методов мужской контрацепции 3 используются уже на протяжении сотен лет (презервативы, периодическое воздержание и прерванный половой акт). В течение первых лет полового партнерства отмечается более частый отказ от применения традиционных методов мужской контрацепции (прерывание полового акта – 19%, периодическое воздержание – 20% и использование презервативов – 3–14%) по сравнению с уровнем отказов от применения методов обратимой женской контрацепции – 0,1–3% (D. Handelsman, G. Waites, 2006).

Для мужчин, которые с ответственностью подходят к планированию семьи, методы мужской контрацепции должны быть приемлемыми, недорогостоящими, обратимыми и эффективными. Исследователи стремятся (D. Griffin, K. Ringheim, 1996) к:

- предупреждению продукции сперматозоидов путем применения андрогенов, прогестинов и препаратов ГнРГ в различных комбинациях;
- воздействию на фертильность сперматозоидов за счет торможения их созревания в придатках яичек (например, производные нитроимидазола);
- совершенствованию методов барьерной контрацепции; при аллергии на латекс у мужчин могут применяться полиурета-

новые презервативы, однако у последних вероятность механического повреждения выше (M.F. Gallo, D.A. Grimes, L.M. Lopez, K.F. Schulz, 2006);

- производству антисперматозоидной контрацептивной вакцины (R.K. Naz, 2006);
- ингибированию взаимодействия сперматозоидов и яйцеклетки.

Все эти подходы являются экспериментальными. Наиболее близким к практическому применению методом мужской контрацепции служит гормональная мужская контрацепция, основанная на подавлении выработки гонадотропина и использовании заместительной терапии тестостероном в концентрациях, необходимых для поддержания мужской сексуальной функции, минерализации костной ткани и сохранения мышечной массы (K.L. Matthiesson, R.I. McLachlan, 2006).

Изучаются и тестируются различные контрацептивные режимы, включая монотерапию тестостероном, комбинации андрогенов и прогестинов, сочетание тестостерона и аналогов ГнРГ, применение селективных модуляторов к рецепторам андрогенов и прогестинов. Существуют межрасовые различия в ответе на монотерапию андрогенами. Однако комбинация тестостерона с прогестинами приводит к полному подавлению сперматогенеза независимо от расы и обеспечивает контрацептивный эффект подобно женским гормональным контрацептивам (D.J. Handelsman, G.M.H. Waites, 2006). В настоящее время проводится III фаза клинических испытаний по применению депо-формы комбинации андрогенов и прогестинов.

Вазэктомия – эффективный метод хирургической контрацепции у мужчин (P.J. Schwingl, H.A. Guess, 2000). Перед проведением вазэктомии паре следует предоставить полную информацию о преимуществах и недостатках метода. Телефонный опрос в Австралии обнаружил, что 9,2% мужчин сожалеют о том, что сделали эту операцию (C.A. Holden, R.I. McLachlan et al., 2005).

Существуют различные техники вазэктомии. Метод с минимально инвазивным доступом – вазэктомия без скальпеля (S.Q. Li, M. Goldstein, J. Zhu, D. Huber, 1991); он ассоциирован с низким уровнем осложнений (A. Nirapathpongporn, D. Huber, N. Krieger, 1990). Наиболее эффективной окклюзионной техникой является прижигание просвета семявыносящего протока и фасциальная интерпозиция (D. Sokal et al., 2004; M.A. Barone, B. Irsula,

ство методов безопасны и могут быть выполнены амбулаторно под местной анестезией.

Вазэктомия не приводит к значимому нарушению сперматогенеза и функции клеток Лейдига. Объем эякулята также не меняется. Потенциальные системные эффекты вазэктомии, включая атеросклероз, пока не доказаны, также как и повышение риска системных заболеваний. Повышения риска развития рака предстательной железы у мужчин после вазэктомии не обнаружено (E. Bernal-Delgado, J. Latour-Perez, F. Pradas-Arnal, L.I. Gomez-Lopez, 1998).

К числу непосредственных местных осложнений, ассоциированных с вазэктомией, относятся гематома, раневая инфекция и эпидидимит, которые развиваются в 5% случаев (P.J. Schwingl, H.A. Guess, 2000). О возможных отсроченных осложнениях (например, хроническая тестикулярная боль) (C.G. Christiansen, J.I. Sandlow, 2003) пациентов следует предупреждать до операции. Распространенным осложнением является повреждение канальцев придатка яичка, которое ассоциировано с последующим развитием семенной гранулемы и вторичной эпидидимальной обструкции, ограничивающей возможность хирургического восстановления проходимости семявыносящих протоков.

При применении окклюзионных вмешательств риск реканализации после вазэктомии составляет менее 1% (D. Sokal et al., 2004). Тем не менее перед операцией пациентов следует предупреждать о редкой, но возможной отсроченной реканализации (A.P.M. Verhulst, J.W. Hoekstra, 1999). Через 3 мес. после вазэктомии подвижных сперматозоидов не обнаруживается. Сохранение подвижности сперматозоидов – признак неэффективности выполненной операции и показание к проведению повторной процедуры. Значение концентрации неподвижных сперматозоидов < 10 000/мл, определенной специальным методом, по-прежнему обсуждается (A.H. Davies, R.J. Sharp, D. Cranston, R.G. Mitchell, 1990).

Консультирование в отношении вазэктомии должно затрагивать следующие моменты:

- Вазэктомию следует рассматривать как необратимый метод контрацепции.
- Вазэктомия ассоциирована с низким риском развития осложнений; однако, учитывая элективность (избирательность) этой операции, необходимо до подписания информированного согласия обсудить с мужчиной и его партнершей возможные хирургические риски и осложнения.

- Вазэктомия может быть неэффективной, однако неудачи являются редкостью.
- Парам следует рекомендовать продолжать использование других методов контрацепции до лабораторного подтверждения эффективности хирургической контрацепции (достижение азооспермии).
- Все доступные данные показывают, что вазэктомия при длительном наблюдении не ассоциирована с серьезными нежелательными последствиями для здоровья (P.J. Schwingl, H.A. Guess, 2000).
- Наиболее эффективной методикой является вазэктомия с фасциальной интерпозицией и прижиганием просвета семявыносящего протока (D. Sokal et al., 2004; M.A. Barone, B. Irsula, M. Chen-Mok, D.C. Sokal, 2004; D.C. Sokal et al., 2004).

Восстановление проходимости семявыносящих путей после вазэктомии не всегда успешно, хотя имеются единичные сообщения о большом количестве успешных случаев при хирургической коррекции вазэктомий (до 90%), это зависит от времени, прошедшего между вазэктомией и планируемым вмешательством, типа вазэктомии (например, допускающая восстановление или окончательная), типа восстановления семявыносящего протока (вазовазостомия ли вазоэпидидимостомия) и успешности восстановительных операций с одной или обеих сторон. Вазовазостомия может быть выполнена как макроскопически, так и микроскопически, однако РКИ по сравнению их эффективности пока не проводились. Предпочтительными признаются микрохирургические методы восстановления проходимости с применением операционного микроскопа и использованием шовных нитей 9/0–10/0 (I. Schroeder-Printzen, T. Diemer, W. Weidner, 2003).

Эффективность вазовазостомии достигает 90%. Результаты исследования свидетельствуют о том, что чем больше времени проходит после вазэктомии, тем ниже шансы наступления беременности. Исследовательская группа изучила 1469 пациентов, подвергшихся микрохирургической реконструктивной операции после вазэктомии. По результатам исследования восстановление сперматогенеза и частота наступления беременности составили:

- менее 3 лет после вазэктомии: восстановление сперматогенеза 97%; частота наступления беременности 76%;
- от 3 до 8 лет после вазэктомии: восстановление сперматогенеза 88%; частота наступления беременности 53%;

- от 9 до 14 лет после вазэктомии: восстановление сперматогенеза 79%; частота наступления беременности 44%;
- 15 лет или более после вазэктомии: восстановление сперматогенеза 71%; частота наступления беременности 30% (A.M. Belker, A.J. Thomas, 1991).

Со временем шанс вторичной эпидидимальной обструкции повышается. Если наступила вторичная эпидидимальная обструкция, необходимо проведение эпидидимовазостомии в качестве восстановительной операции после вазэктомии (см. разд. «Обструктивная азооспермия»).

При сравнении стоимости и эффективности обоих методов имеющиеся данные однозначно указывают на то, что выполнение микрохирургических восстановительных операций, во-первых, значительно ниже по стоимости, во-вторых, обеспечивает наилучшие шансы на беременность (C.P. Pavlovich, P.N. Schlegel, 1997; A. Heidenreich, P. Altmann, U.H. Engelmann, 2000). Использование сперматозоидов, полученных путем аспирации непосредственно из придатка яичка, с последующим выполнением ИКСИ может обеспечивать до 81% беременностей на цикл, при эквивалентности стоимости процедуры затратам на восстановительную операцию.

Наилучшим методом лечения поствазэктомического бесплодия по критерию стоимость/эффективность является микрохирургическая операция по восстановлению проходимости семенных путей. Эта операция ассоциирована с высокими шансами наступления беременности. Беременность достижима после проведения удачных восстановительных операций на семявыносящих протоках.

Применение методов MESA/TESE и ИКСИ следует рассматривать в случаях неэффективности восстановительных операций после вазэктомии.

Все доступные данные указывают на то, что вазэктомия не ассоциирована с тяжелыми отсроченными побочными эффектами (P.J. Schwingl, H.A. Guess, 2000).

Наиболее эффективной методикой является вазэктомия с фасциальной интерпозицией и прижиганием просвета семявыносящего протока (D. Sokal et al., 2004; M.A. Barone, B. Irsula, M. Chen-Mok, D.C. Sokal, 2004; D.C. Sokal, B. Irsula, M. Chen-Mok et al., 2004).

Пациентам, которые консультируются по поводу выполнения вазэктомии, необходимо предоставлять полную информацию о хирургическом методе, риске неудач, невозможности

до полного освобождения эякулята от сперматозоидов, риске осложнений.

Другие методы контрацепции менее эффективны или находятся на этапе исследований (например, гормонотерапия).

Для микрохирургических операций по восстановлению фертильности характерны относительно низкая стоимость и высокая эффективность. Для пар, которые хотят иметь детей, ИКСИ (хирургическое выделение сперматозоидов с их последующим интрацитоплазматическим введением) является методом 2-й линии и применяется избирательно и в случаях неудачи вазовазостомии.

26. ИНФЕКЦИИ ДОБАВОЧНЫХ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Инфекции урогенитального тракта у мужчин относятся к числу потенциально курабельных заболеваний при мужском бесплодии (K. Purvis, E. Christiansen, 1993; W. Weidner, W. Krause, M. Ludwig, 1999; WHO, 2000). Несмотря на то что воспалительные заболевания мужских половых органов имеют ведущее значение в генезе бесплодия у мужчин, механизм возникновения патологических изменений репродуктивной функции до конца не выяснен. Не совсем ясен вопрос о роли представителей эпидермальных стафилококков на развитие бесплодия. По вопросу степени уязвимости мужских половых клеток к микроорганизмам данные противоречивы. Механизм тропного действия на яички вируса эпидемического паротита не выяснен. Аналогичная картина наблюдается при болезни Рейтера и амикробном уретрите.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ различают уретрит, простатит, орхит и эпидидимит. Все они объединены общим понятием – инфекции добавочных мужских половых желез (ИДМПЖ). Однако не существует прямых данных, подтверждающих отрицательное влияние инфекций на качество эякулята и фертильность мужчин.

26.1. Уретрит

Наиболее частыми возбудителями инфекций, передающихся половым путем (ИППП) и вызывающих уретрит, являются *Chlamydia(C.) trachomatis*, *Ureaplasma (U.) urealyticum* и *Neisseria*

gonorrhoea (H.G. Schiefer, 1998). Случаи уретрита, не связанные с ИППП, могут быть обусловлены раздражением слизистой уретры в результате аллергической реакции, травмы или лечебных манипуляций. Выделения из мочеиспускательного канала и проблемы с опорожнением мочевого пузыря являются начальными симптомами острого уретрита.

Диагноз уретрита устанавливается на основании микроскопии отделяемого из мочеиспускательного канала и анализа первой порции мочи (VB1). Патогномоничными признаками уретрита являются наличие 4 и более лейкоцитов (гранулоцитов), нейтрофилов и лимфоцитов в поле зрения (при увеличении $\times 1000$) в мазке отделяемого из мочеиспускательного канала или 15 гранулоцитов в поле зрения ($\times 400$) в мазке осадка 3 мл первой порции мочи. При остром уретрите получение эякулята для определения причин нарушения фертильности нецелесообразно, так как передняя часть уретры заполнена патогенными микроорганизмами и элементами воспаления, что препятствует полноценному анализу.

Влияние уретрита на качество эякулята и фертильность не доказано, так как последний контаминирован материалом из пораженной уретры. Отрицательное влияние микроорганизмов, передающихся половым путем, на сперму все еще обсуждается (R.B. Ness, N. Markovic, C.L. Carlson, M.T. Coughlin, 1997; J.W. Trum, B.W. Mol et al., 1998; W. Weidner, W. Krause, M. Ludwig, 1999). Мужская фертильность может нарушаться в результате образования стриктур уретры, расстройств эякуляции (WHO, 2000), развития разного уровня обструкции эякуляторного тракта (K. Purvis, E. Christiansen, 1995). Обструкция может развиться как следствие стриктуры мочеиспускательного канала или в виде очага поражения в задней уретре в области семенного бугорка. В обоих случаях возникают расстройства эякуляции и обструкция дистальных (высоких) отделов семенного тракта (WHO, 2000).

Центры по контролю и профилактике заболеваний в Атланте (США) опубликовали руководство по стандартизации лечения ИППП (J.N. Krieger, 1995). В момент осмотра этиологический фактор острого уретрита чаще всего неизвестен, поэтому проводится эмпирическая терапия против наиболее вероятных патогенов. Назначаются фторхинолоны (однократно) с последующим 2-недельным применением доксицилина. Данный режим эффективен и при гонококковой, хламидийной/уреаплазменной инфекции и их сочетании.

26.2. Простатит

Простатит – наиболее распространенное урологическое заболевание у мужчин моложе 50 лет (F.M. Wagenlehner, T. Diemer, K.G. Naber, W. Weidner, 2008).

Традиционно выделяют следующие клинические формы простатита:

- острый бактериальный простатит (ОБП) и абсцесс предстательной железы как его осложнение;
- хронический бактериальный простатит (ХБП);
- небактериальный или абактериальный простатит (НБП);
- простатодиния.

Для улучшения определения и понимания простатита Национальным институтом здоровья (NIH) и Национальным институтом диабета, заболеваний пищеварительной системы и почек (NIDDK) США была разработана классификация простатита (табл. 11)

ОБП (NIH I), ХБП (NIH II) и, что более значимо, абсцесс предстательной железы, по сути своей представляют группу гетерогенных заболеваний. Наиболее частым возбудителем при бактериальном простатите являются грамотрицательные бактерии, преимущественно *Escherichia coli*. Роль грамположительных бактерий при бактериальном простатите неоднозначна. Хотя энтерококки могут быть причиной бактериального простатита или могут приводить к обострению инфекции мочевых путей (ИМП), роль других грамположительных бактерий вызывает сомнение (K.G. Naber, W. Weidner 2000), особенно это касается *C. Trachomatis* и *Mycoplasma*, частично *U. urealyticum* (A.W.Bruce, G. Reid, 1989; W. Weidner, H.G. Schiefer et al., 1991; D.Taylor-Robinson, 1996; D.Taylor-Robinson, 1997; K.G. Naber, W. Weidner 2000). Неизвестные бактерии могут рассматриваться как этиологический фактор в развитии хронического идиопатического простатита после исключения типичных бактериальных патогенов (J.N. Krieger, D.E. Riley et al., 1996). Роль молекулярных методов в выявлении бактериальных патогенов окончательно не определена.

Симптомы оценивают по стандартизованным балльным шкалам, главным образом с использованием балльной системы NIH (M.S Litwin, M. McNaughton-Collins et al., 1999). Процедуры исследования материала включают лабораторный анализ ХБП посредством тестирования 4 образцов для определения локализации бактерий в мочеполовых путях (K.G. Naber, W. Weidner, 2000; F.M. Wagenlehner, T. Diemer, K.G. Naber, W. Weidner, 2008). Оценка производится по количеству бактериальных культур из первой

Таблица 11

**Новая классификация синдрома
воспаления предстательной железы по NIH/NIDDK***

Категории по NIH	Клиническая форма	Описание
I	Острый бактериальный простатит	Острая инфекция предстательной железы
II	Хронический бактериальный простатит	Рецидив воспаления предстательной железы
III	Хронический бактериальный простатит (синдром хронической тазовой боли)	Нет доказанного бактериального возбудителя
IIIA	Воспалительный хронический НБП (CPPS)	Определяются лейкоциты в эякуляте, в секрете предстательной железы, в моче после массажа предстательной железы
IIIB	Невоспалительный хронический НБП (CPPS)	Нет лейкоцитов в эякуляте, в секрете предстательной железы, в моче после массажа предстательной железы
IV	Асимптоматическое воспаление предстательной железы	Нет симптомов. Воспаление определяется или по данным биопсии простаты, или по наличию лейкоцитов в секрете простаты или эякуляте при обследовании по поводу другой патологии

* Адаптировано по Wagenlehner и соавт. (F.M. Wagenlehner, T. Diemer, K.G. Naber, W. Weidner, 2008).

порции мочи (смыв из мочеиспускательного канала), мочевого пузыря (вторая порция) и секрета предстательной железы (как в выделяющемся секрете при массаже, так и в моче после массажа простаты) (W. Weidner, H.G. Schiefer et al., 1991). Применяется сопоставление количества бактерий и лейкоцитов в моче до и после массажа простаты (M. Ludwig, I. Schroeder-Printzen, G. Ludecke, W. Weidner, 2000). Также необходимо совмещать скрининг опорожнения мочевого пузыря (урофлоуметрия) и методы визуализации предстательной железы (ТРУЗИ).

Ключом к диагнозу является наличие лейкоцитов в секрете простаты, в моче после массажа предстательной железы и/или в эякуляте с целью дифференцировки воспалительного или невоспалительного СХТБ.

Если значение в этиологии простатита таких патогенов, как *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, можно считать доказанным, то роль нетипичных микроорганизмов остается предметом дискуссий. В последнее время появляется все больше данных, подтверждающих участие хламидий, микоплазм, уреаплазм в развитии хронического простатита и нарушений мужской репродуктивной функции.

Изучены этиологические факторы хронического воспаления предстательной железы у 283 бесплодных мужчин. Преобладающими патогенами были признаны типичные грамотрицательные микроорганизмы, прежде всего кишечная палочка. Однако в секрете простаты обнаруживались внутриклеточные патогены, такие как хламидии и микоплазмы, что может свидетельствовать об их возможном влиянии на развитие хронического воспаления (В.А. Божедомов, 2015).

Следует отметить, что частота встречаемости хламидий и других атипичных микроорганизмов в соскобах из уретры и секрете простаты у пациентов с урогенитальной инфекцией зависит от количества выделяемого секрета. При малом объеме секрета простаты проводимый анализ не может быть основанием для постановки диагноза.

При УЗИ предстательной железы при хроническом простатите приводят ряд косвенных признаков: расширение вен санториниева сплетения, асимметрия семенных пузырьков, появление перипростатического ореола рубцово-дистрофические изменения. Одним из наиболее типичных признаков являются кистоподобные микрополости, содержащие воспалительный детрит и гной, обтурирующие протоки предстательной железы. В строме вокруг кистоподобных полостей располагаются клеточные воспалительные инфильтраты, а также очаги фиброзной ткани. Отмечаются изменения стенок ацинусов, сосудов, мышечных волокон, нервов. Большинство авторов подтверждают данные Б.Н. Хольцова (1928) о чрезвычайном многообразии макромикроскопических изменений в железе, что не всегда позволяет говорить о выделении каких-либо форм (катаральной, фолликулярной, паренхиматозной). Почти у 1/3 пациентов течение бессимптомное (Б.А. Вартапетов и соавт., 1984; И.И. Горпинченко, 1998; И.И. Горпинченко, 2012).

Характер кристаллизации секрета предстательной железы при бесплодии. Оценка симптома кристаллизации:

- +++ – норма;
- ++ – снижение кристаллизации;

- + – снижение кристаллизации;
- – отсутствие кристаллизации.

Анализ эякулята помогает понять, не является ли простатит частью ИДМПЖ и дает информацию о его качестве. Кроме этого, анализ содержания лейкоцитов в эякуляте позволяет дифференцировать воспалительную и невоспалительную природу СХТБ (NIH IIA против NIH IIIB).

Наиболее частыми причинами вторичного бесплодия у мужчин является хронический неспецифический простатит, протекающий как самостоятельно (40,6%), так и в сочетании с другими заболеваниями половых органов (35,3%), эпидидимит (10,5%), варикоцеле (8,3%–10,1%) (И.И. Мавров, 1994; E.F. Branigan и соавт., 1995; С.Б. Артифексов, 1996; С.Н. Калинина, О.Л. Тиктинский, В.В. Михайличенко, 1997; М.Д. Кузьмин и соавт., 1998). Связь мужского бесплодия с эпидимитом и простатитом в настоящее время установлена. При хроническом неспецифическом простатите наступает нарушение функции половых органов – расстройство фаз копулятивного цикла и генеративной функции (И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинецкая, 1977; И.Ф. Юнда, 1987; В.В. Barletta и соавт., 1995; Чеботарев, 1998).

Осложнение хронического простатита эпидидимитом и орхитом при двустороннем процессе часто приводит к бесплодию. Причиной последнего являются либо обтурация семявыносящих протоков, либо нарушение сперматогенеза и созревания сперматозоидов в придатке яичка. В каждом конкретном случае причина бесплодия может быть установлена при микроскопическом исследовании эякулята. Кроме того, воспалительный процесс в придатке яичка и яичках обычно неблагоприятно отражается на продукции последними андрогенов. Снижение уровня андрогенной насыщенности организма ухудшает трофику предстательной железы и способствует усилению воспаления в ней (В.П. Стусь, 1996).

Отсутствие зачатия наблюдается у 18,2% больных хроническим инфекционным простатитом, 72,2% больных простатозом и у 29,1% больных редкими формами простатита (А.В. Люлько, А.В. Прохоренко, 1987; С.В. Садіков, 1997). Установлена корреляция хронического простатита с развитием бесплодия (С.В. Садіков, 1997).

Одним из наиболее опасных осложнений хронического простатита является развитие фиброза в ткани предстательной железы. В этих случаях существенно снижается секреторная и фер-

дренирующая функция, возникают застойные очаги, в которых развивается патогенная микрофлора, значительно снижается возможность проникновения антимикробных препаратов в ткань железы, образуются конкременты (I.I. Горпинченко, I.B. Сударинов, 1997; I.I. Горпинченко и соавт., 1998).

После исключения уретрита и цистита наличие пероксидаз-положительных лейкоцитов в количестве 1×10^6 на 1 мл эякулята свидетельствует о воспалительном процессе в добавочных мужских половых железах. В этих случаях проводится бактериологический анализ на часто встречающиеся уропатогены, и особенно на грамотрицательные бактерии. Концентрация бактерий в количестве 10^3 КОЕ/мл в эякуляте свидетельствует о значительной бактериоспермии. В клиниках, занимающихся бесплодием, из мочеполового тракта мужчин выделяются и идентифицируются разнообразные микроорганизмы, при этом в большинстве случаев обнаруживается более 1 штамма возбудителей (W. Weidner, W. Krause, M. Ludwig, 1999). Время взятия анализа может влиять на уровень представленности микроорганизмов в эякуляте и частоту выделения различных штаммов (N.H. Liversedg, J.J. Menkins et al., 1996). В настоящее время идеального диагностического теста для *C. trachomatis* в эякуляте мужчин не создано. В отличие от результатов серологических исследований у женщин антитела к *C. trachomatis* в плазме эякулята не обнаруживаются, если не используются специфические методы (D.Taylor-Robinson, 1997).

Хронический простатит занимает ведущее место в патогенезе бесплодия, т.к. в патогенезе олигоспермии важную роль играют иммунологические механизмы, обусловленные фиксацией на сперматозоонах IgG, IgA, IgM, угнетением Т-супрессорных лимфоцитов в секрете предстательной железы и активизацией В-лимфоцитов и Т-хелперов (Абу-Ебейд Мохаммед, 1998). При уретропростатите снижается процентное содержание Т- и В-лимфоцитов и абсолютное содержание Т-лимфоцитов. Установлено снижение относительного и абсолютного содержания теофилин-резистентных клеток, оказывающих супрессивно-киллерное воздействие и снижение ТР/ТЧ взаимодействия В.В. Чеботарев, М.М. Кулагина, 1997).

Определение соотношения лимфоцитов с хелперной и супрессорной функциями допустимо производить в теофиллиновом тесте. Принцип метода заключается в том, что в присутствии теофиллина Т-лимфоциты с супрессорной функцией теряют способность к Е-розеткообразованию. Такие клетки получили название теофиллинчувствительных (ТЧ). Так называемые теофиллинрези-

стентные (ТР) клетки в значительном проценте случаев содержали субпопуляцию Т-лимфоцитов с хелперной активностью. Показатель ТР/ТЧ в норме составляет 2,5–3,5.

Иммунограмма помогает отразить стадию и активность воспалительного процесса и является дополнительным критерием выбора тактики лечения: при затихании процесса снижается содержание Т-лимфоцитов, увеличивается количество Т-супрессоров и уменьшается уровень Т-хелперов (Ю.Б. Борис, 1999).

Как при бесплодии, так и при нормальной плодовитости у больных с хроническим простатитом низкая экскреция глюкокортикоидных гормонов сопутствует угнетенному состоянию Т-системы иммунитета и нарастанию выраженности аутоиммунных реакций. Динамика понижения общей глюкокортикоидной активности идет параллельно степени угнетения функционального состояния Т-системы иммунитета.

При бесплодии, обусловленном хроническим простатитом, образуются антиспермальные антитела, которые делятся на сперм-агглютинирующие, спермиммобилизирующие и спермоцитотоксические. Они относятся к иммуноглобулинам класса G, M и A. При титре антител 1:64 в сыворотке крови, в сперме может наблюдаться спермагглютинация. Изменение уровней IqA и IqG снижают вероятность оплодотворения (J.P. Wolf и соавт., 1995; M. Vierula и соавт., 1996; И.И. Горпинченко, 1998).

При диффузном простатите отмечается высокая активность кислой фосфатазы, лимфоцитов на фоне уменьшения показателей дегидрогеназ, увеличение показателя IqA, что можно расценивать, как признак развития аутоиммунных процессов в железе. Сочетанное снижение активности щелочной фосфатазы и миелопероксидазы свидетельствует о нарушениях процессов фагоцитоза (В.В. Чеботарев, М.М. Кулагина, 1997).

Не выявлено значимой взаимосвязи между бессимптомным бесплодием у мужчин и присутствием АсАт в сыворотке крови и семенной жидкости (IqG и/или IqA) и микробной колонизацией эякулята. Не выявлено значительной зависимости между наличием АсАт и колонизацией микрофлорой генитального тракта у женщин – половых партнеров этих мужчин. Данные о количестве антител к микоплазмам в сыворотке крови весьма противоречивы (A. Lahteenmaki и соавт., 1995; A. Lahteenmaki и соавт., 1995; W. Eqqert-Kruse и соавт., 1996).

Лейкоцитоспермия не коррелирует с наличием IqA и IqG

У бессимптомных пациентов присутствие IgA, IgG и хламидийных антител в эякуляте не связаны с ухудшением качества спермы (W. Eqqert-Kruse и соавт., 1996). По данным других авторов – АсАт снижают подвижность сперматозоонов и могут быть причиной бесплодия (M.S. Cookson и соавт., 1995; Z.P. Naqy и соавт., 1995).

Присутствие в сыворотке иммобилизинов может привести к дис- или акинезии половых клеток. В этом направлении еще необходимы детальные исследования. Очевидно, прогнозировать нормальную репродуктивную функцию можно на основании выявления сывороточных агглютининов, в то время как у мужчин признаком бесплодия в браке служит высокий показатель сывороточных иммобилизинов. По этой причине большинство авторов проводят сравнительный анализ этих двух тестов как для определения специфичности реакций, так и для прогноза восстановления репродуктивной функции (В.П. Чернышов, 1978; Л. Йегера и соавт., 1990).

Иммунологическое обследование больного хламидийной инфекцией необходимо для обоснованного назначения иммуномодулирующих препаратов, в частности оказывающих стимулирующее действие на нейтрофильно-фагоцитарное и Т-клеточное звено иммунитета. При этом необходимо осуществлять индивидуальный подбор иммуномодуляторов (I.I. Горпинченко и соавт., 2001; И.И. Горпинченко, С.М. Гибнер, 2000).

ХГ повышает эстрогенную насыщенность организма и способствует еще большему подавлению глюкокортикоидной активности и Т-системы иммунитета. ХГ может оказать положительное действие на специфическую резистентность организма при простатите и экскреторно-токсическом бесплодии только в условиях нормальной глюкокортикоидной функции коркового вещества надпочечников и удовлетворительных резервах яичек (А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997).

U. urealyticum обладает патогенными свойствами только при высокой концентрации (1×10^3 КОЕ/мл эякулята). Такие концентрации уреоплазмы обнаруживаются не более чем в 10% проанализированных образцов (W. Weidner, W. Krause et al., 1985). При анализе эякулята колонизация мочеиспускательного канала нормальной микрофлорой затрудняет выделение инфекций, ассоциированных с урогенитальными микоплазмами (D. Taylor-Robinson, 1996).

Клиническое значение повышения концентрации лейкоцитов в эякуляте противоречиво (R.J. Aitken, H.W. Baker, 1995). Инфек-

ция обнаруживается только при повышении уровня лейкоцитов (в частности, полиморфноядерных лейкоцитов) и секреции продуктов их метаболизма (например, лейкоцитарной эластазы) в семенную жидкость. Большинство лейкоцитов составляют нейтрофилы, на это указывает специфическое окрашивание при пероксидазной реакции (WHO, 2000). И хотя лейкоцитоспермия (пиоспермия) является признаком воспаления, она не всегда ассоциирована с бактериальной или вирусной инфекцией (J.W. Trum, B.W. Mol et al., 1998). Более ранние исследования показали, что повышение уровня лейкоцитов в эякуляте не служит истинной причиной мужского бесплодия (M.J. Tomlinson, C.L.R. Barratt, I.D. Cooke, 1993).

В соответствии с классификацией ВОЗ наличие $> 1 \times 10^6$ лейкоцитов/мл определяется как лейкоцитоспермия. Только в 2 исследованиях проведен анализ содержания лейкоцитов и их метаболитов в эякуляте при доказанном простатите (W. Weidner et al., 1991; J.N. Krieger et al., 1996); оба исследования показали, что при простатите количество лейкоцитов в эякуляте больше, чем при отсутствии воспаления (СХТБ, тип NIH IIIB).

Обсуждается отрицательное влияние хронического простатита на количество, подвижность и морфологию сперматозоидов. Все исследования показывают противоречивые результаты и не подтверждают негативного влияния хронического простатита на параметры качества сперматозоидов (H. Giamarellou, K. Tympanidis et al., 1984; E. Christiansen, A. Tollefsrud, K. Purvis, 1991; Z. Leib, B. Bartoov, F. Eltes, C. Servadio, 1994).

Эластаза в семенной плазме служит биохимическим индикатором активности полиморфноядерных лейкоцитов в эякуляте (H. Wolff, G. Bezold, M. Zebhauser, M. Meurer, 1991; H. Wolff, 1995; W. Weidner, W. Krause, M. Ludwig, 1999), считается, что верхняя граница нормы (пороговая концентрация) эластазы составляет приблизительно 600 нг/мл (W. Weidner, W. Krause, M. Ludwig, 1999). Различные цитокины вовлечены в процесс воспаления и могут влиять на функции сперматозоидов. В ряде исследований изучалась связь между уровнями интерлейкина (ИЛ), лейкоцитов и функциями сперматозоидов (S. Shimonovitz et al., 1994; M. Huleihel et al., 1996; B. Dousset, F. Hussenet et al., 1997): корреляций не обнаружено. Следует отметить, что предстательная железа является основным органом продукции ИЛ-6 в семенной плазме. Цитокины, особенно ИЛ-6, играют важную роль в процессах воспаления добавочных мужских желез (A. Zalata et al., 1995).

лом лейкоцитов в секрете предстательной железы (R.B. Alexander et al., 1998).

При простатите развиваются три формы бесплодия:

- 1) экскреторно-токсическая;
- 2) экскреторно-обтурационная;
- 3) сочетанная, при которой наступает стойкая олигозооспермия с наличием дискинезиса, изменением структуры и пентрационной способности сперматозоонов (И.Ф. Юнда, 1989; А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997).

Патогенез бесплодия объясняется вовлечением в воспалительный процесс семенных пузырьков, бульбоуретральных и уретральных желез (W. Blank, 1988). К возможным механизмам снижения мужской фертильности на фоне хронического простатита относят развитие стриктур уретры и эякуляторных нарушений, повышение продукции активных радикалов кислорода полиморфоядерными лейкоцитами спермы, нарушения секреторной функции простаты, стимуляцию продукции антиспермальных антител, а также влияние патогенных микроорганизмов (В.А. Боженов, Д.С. Громенко, И.В. Ушакова и др., 2008).

Хронический воспалительный процесс создает условия к возникновению олигозооспермии. Длительное течение воспалительного процесса в предстательной железе в первую очередь отражается на половой и репродуктивной функциях. Механизм расстройства половой функции в результате перенесенного нелеченого простатита изучен недостаточно. Копулятивная функция страдает также при склерозе предстательной железы. Несмотря на то что хронический асептический (небактериальный) простатит довольно распространен, остаются неизученными причины и условия его возникновения (И.А. Волчегорский и соавт., 1997; И.П. Гаврилюк и соавт., 1998).

По мнению экспертов Европейской ассоциации урологов, хронический простатит является одним из факторов риска нарушения мужской фертильности. Метаанализ 12 исследований показал, что воспалительные изменения предстательной железы отрицательно сказываются на показателях спермограммы у пациентов с хроническим простатитом (W. Fu et al., 2014).

По данным другого исследования (n = 4265), в 10–20% случаев бесплодие было обусловлено инфекционными заболеваниями урогенитального тракта (R. Henkel et al., 2007). Внутриклеточные микроорганизмы (микоплазмы, хламидии, уреаплазмы) могут оказывать воздействие на сперматозоиды, нарушая их функцию и вызывая апоптоз.

Фертильность и бесплодие при хроническом простатите различаются не концентрацией лейкоцитов в сперме, а комплексом факторов. Среди последних отмечают продолжительность анамнеза хронического простатита, частоту рецидивов, наличие конкрементов в простате, нарушение дренажной функции семенных пузырьков, фагоцитарную активность лейкоцитов и другие признаки (В.А. Божедомов и др., 2015). Концентрация спермальных лейкоцитов и выраженность клинических симптомов у пациентов не являются независимыми факторами риска развития бесплодия. В исследовании японских ученых было показано, что лейкоцитоспермия низкого уровня (0,2–1,0 млн/мл) может негативно влиять на мужскую фертильность. Антибактериальная терапия доксициклином в течение трех недель повышает шансы на естественное зачатие (А. Hamada et al., 2011).

Нарушение фертильности как следствие инфекционно-воспалительного процесса урогенитального тракта напрямую связано с окислительным стрессом, который повреждает мембрану сперматозоидов, снижает их подвижность и оплодотворяющую способность (В.А. Божедомов, 2015).

До недавнего времени считалось, что наличие *Ureaplasma urealyticum* и мужская фертильность не взаимосвязаны. Однако результаты исследований, в которых оценивали влияние *Ureaplasma urealyticum* на генетический материал сперматозоидов, продемонстрировали, что, несмотря на сохранение показателей фертильности спермы, инфицирование *Ureaplasma urealyticum* приводит к повреждению ДНК сперматозоидов с последующим негативным влиянием на эмбриогенез. Лечение пациентов, инфицированных *Ureaplasma urealyticum*, доксициклином позволило восстановить параметры, отражающие нормальную структуру генетического материала сперматозоидов (М. Reichart, I. Kahane, В. Bartoov, 2000).

Одной из причин мужского бесплодия являются аутоиммунные реакции, которые сопровождаются выработкой АсАт. При этом у пациентов с АсАт наиболее выраженные нарушения качества спермы наблюдаются на фоне урогенитального хламидиоза, вызываемого *Chlamydia trachomatis*. Было показано, что после адекватного лечения хламидиоза количество АсАт-позитивных сперматозоидов уменьшается.

Длительно текущий инфекционно-воспалительный процесс характеризуется гемодинамическими сдвигами: сочетание веностаза с инфекционно-воспалительным процессом сопровожда-

его параметров (доплеровский спектр), коррелирующими с активностью воспалительного процесса. Объяснением является приток артериальной крови в очаг активного воспаления, который частично сбрасывается в артериовенозные анастомозы, повышая скорость кровотока в венах (М.М. Васильев и соавт., 2000).

Локальная активация перекисного окисления липидов и снижение антиокислительного потенциала в тканях предстательной железы играют важную роль в развитии хронического простатита. Системное нарастание уровня церулоплазмينا и соответствующее увеличение антиокислительной активности сыворотки крови являются признаком острофазовой реакции при хроническом простатите, которая направлена на компенсацию локального истощения биоокислителей (И.А. Волчегорский и соавт., 1997). Развитию хронического простатита предшествуют нарушения гемодинамики предстательной железы (А.Д. Бородин и соавт., 1998).

Предстательная железа, при остром простатите, увеличена, тугоэластической консистенции, болезненна при пальпации, междолевая борозда сглажена. В секрете предстательной железы снижено количество лецитиновых зерен и повышено число лейкоцитов (К.Р. Галькович, Д.Ю. Соснин, 1997). Но у больных со склеротическими изменениями, секрет предстательной железы можно получить не всегда (В.Д. Байло, О.В. Байло, 1998; И.И. Горпинченко и соавт., 1999; И.И. Горпинченко, С.М. Гибнер, 2000; И.И. Горпинченко и соавт., 2001).

У больных экскреторно-токсическим бесплодием при простатите отмечают жалобы на боль в промежности, придатке яичка, учащение мочеиспускания, снижение либидо, ослабление эрекции, ускорение эякуляции, стертость оргазма (К.Р. Галькович, Д.Ю. Соснин, 1997).

Могут быть жалобы на боль в яичках, мошонке, надлобковой области, плохой сон, раздражительность, потливость (В.А. Мохорт, В.И. Вошула, 1998).

Простатэктомия и другие формы недостаточности предстательной железы ведут к прогрессирующей атрофии яичек с исчезновением в них генеративных элементов (Б.А. Вартапетов и соавт., 1984; Н.И. Скидан и соавт., 1998).

Изменение количества эякулята обнаружено у 51,7% больных хроническим инфекционным простатитом, в 98,6% случаев у больных простатозом и в 91,1% у больных редкими формами простатита. Как следствие этого первичная стерильность развивалась в 61,8% случаев у больных простатозом и в 3,8% у больных редки-

ми формами простатита, а вторичная стерильность в 35,1% – у больных хроническим инфекционным простатитом, в 2,1% у больных простатозом и в 73,4% у больных редкими формами простатита. При этом по современным статистическим данным простатитом болеет каждый третий мужчина в возрасте старше 35 лет, а частота простатита до 30 лет достигла 40,4% (М. Yamamoto и соавт., 1995; И.И. Горпинченко, 1998; И.И. Горпинченко, Ю.М. Гурженко, 1998; Ю.Н. Гурженко и соавт., 2002; И.И. Горпинченко и соавт., 2012).

Подвижность сперматозоонов при простатите снижается в 77% случаев. Нарушается морфологическая структура сперматозоонов, все ведущие показатели спермограммы (И.Ф. Юнда, 1987).

Даже если процент подвижности и остальные параметры эякулята остаются в норме, нарушается ультраструктура сперматозоонов (С.Р. Исраилов, 1990).

Развивается олигоспермия, тератозооспермия, в 75% случаев деформация сперматозоонов и нарушение их пенетрационной способности (А.В. Люлько, А.В. Прохоренко, 1987; И.Ф. Юнда, 1987). Нормальное функционирование сперматозоонов зависит от баланса про- и антиоксидантных механизмов. Обсуждается вопрос о перспективах антиоксидантной терапии для предотвращения бесплодия у мужчин, вызванного окислительным стрессом (М. Gavella, 1997).

Эндотелий выводящих протоков продуцирует щелочную фосфатазу. Простатическое происхождение, вероятно, имеет γ -глутамилтрансфераза. Креатинкиназа происходит из бульбоуретральных желез и предстательной железы. Лактатдегидрогеназа является специфическим ферментом семенников. Общность морфогенетического происхождения слюнных желез, поджелудочной железы и семенников указывает на тестикулярное происхождение α -амилазы (В.В. Чеботарев, М.М. Кулагина, 1997; А.А. Николаев и соавт., 1998).

Существенным звеном в механизме патогенеза патоспермии при хроническом простатите является развитие корреляционно-го гипогонадизма с присущей ему эндокринной и тестикулярной недостаточностью.

Гиперплазия и гипотрофия предстательной железы вызывают увеличение содержания гонадотропных гормонов и уменьшение тестостерона (F. Mantovani и соавт., 1993).

Так как тестостерон, метаболизируя в сустентоцитах, контролирует все стадии сперматогенеза, то гипоандрогенизация при хроническом простатите является одной из существенных при-

чин тубулярной недостаточности яичек и, наряду с инфекционно-токсическими изменениями спермы, обуславливает бесплодие (К. Остин, Р. Шорт, 1987; А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997). Угнетение конечных этапов биосинтеза активных андрогенов (тестостерона и андростендиона) подтверждается повышением у больных простатитом с экскреторно-токсическим бесплодием содержания прогестерона в крови и экскреции с мочой прегнандиола (А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997).

В механизме гипоандрогенизации организма при хроническом воспалении придаточных репродуктивных органов лежит также нарушение периферического метаболизма тестостерона – в предстательной железе и печени.

При хроническом простатите у страдающих бесплодием больных существуют такие же гормональные соотношения, как у пациентов с нормальной плодовитостью. При экскреторно-токсическом бесплодии наряду со снижением уровня тестостерона и андростерона (АНД) увеличено содержание эстрадиола в крови и в моче; нарушен метаболизм тестостерона: при экскреторно-токсическом бесплодии понижены потенциальные резервы яичек (хориогонин-дексаметазоновая проба отрицательная): в ответ на стимуляцию ХГ наблюдается диссоциация в экскреции тестостерона и эстрогенов (А.Ф. Возианова, И.И. Горпинченко, 1997).

В патогенезе бесплодия при хроническом простатите происходит снижение эндокринной функции яичек и нарушение координации в функционировании гипофизарно-тестикулярного гормонального комплекса. Это подтверждено «улучшением» показателей гормонального состояния и спермограммы в процессе комплексной противовоспалительной терапии хронического простатита (И.Ф. Юнда, 1987; В.В. Чеботарев, М.М. Кулагина, 1997; В.В. Чеботарев, 1998).

При хроническом простатите, как у плодovitых, так и у страдающих бесплодием больных на фоне снижения глюкокортикоидной активности выявляется усиление выработки половых стероидов корковым веществом надпочечников. Биосинтез катехоламинов несколько замедлен: интенсивность биосинтеза адреналина по сравнению с биосинтезом норадреналина замедляется. На фоне увеличенной экскреции адреналина, норадреналина и дофамина отмечается тенденция к снижению резервов биосинтеза катехоламинов (А.Ф.Возианов, И.И.Горпинченко, 1997; Л.П. Имшинецкая, 1998).

При хроническом простатите в результате повреждения тканей предстательной железы и деструкции клеточных мембран в

секрет предстательной железы выбрасываются элементы (аминокислоты, липидные и белковые комплексы и др.), которые при кристаллизации образуют анизотропные текстуры. Параметры этих текстур могут отражать глубину поражения тканей предстательной железы и служить прогностическим признаком (Н.И. Скидан и соавт., 1998).

Инфекции половых желез могут влиять на их секреторную функцию. Воспалительный процесс предстательной железы редко бывает изолированным, обычно в него вовлекаются и семенные пузырьки, задняя уретра и т.д. (В.А. Мохорт, В.И. Вошула, 1998). Пусковым фактором везикулита является застой секрета в семенных пузырьках, вследствие воспаления в предстательной железе (А.И. Першуков, 2000). Индикаторами нарушения характера нормальной секреции предстательной железы являются: снижение уровня лимонной кислоты, фосфатазы, фруктозы, цинка и активности альфа-глутамилтрансферазы (W. Weidner, W. Krause, M. Ludwig, 1999). Снижение концентрации фруктозы отражает нарушение функции семенных пузырьков (F. Comhaire, G. Verschraegen, L. Vermeulen, 1980; W. Weidner, W. Krause et al., 1985).

Определение антител плазмы крови к антигенам сперматозоидов при обследовании по поводу бесплодия у мужчин имеет небольшую ценность. В более ранних сообщениях указывалось на связь между высоким уровнем антител к сперматозоидам в плазме крови и НБП (S.S. Witkin, G. Zelikovsky, 1986; J.P. Jarow, J.A. Kirkland, D.G. Assimos, 1990). Тем не менее, за исключением подозрения на хламидийную инфекцию (M.G. Munoz, S.S. Witkin, 1995), только наличие в анамнезе вазэктомии ассоциировано с образованием антител (J.P. Jarow, J.J. Sanzone, 1992).

Радикалы кислорода могут быть повышены при хронических урогенитальных инфекциях, ассоциированных с повышенным числом лейкоцитов (C.E. Depuydt et al., 1996). Однако их биологическое значение при простатитах остается неясным (W. Weidner, W. Krause, M. Ludwig, 1999).

Лечение хронического простатита обычно направлено на устранение симптомов болезни (A.J. Schaeffer, 2006; F.M. Wagenlehner, T. Diemer, K.G. Naber, W. Weidner, 2008). При нарушениях в составе эякулята у мужчин с воспалительными процессами в урогенитальном тракте назначение андролога должно быть нацелено на:

- редукцию или эрадикацию патогенных микроорганизмов из

- нормализацию лабораторных показателей воспаления (например, лейкоцитов) и секреторной функции;
- улучшение показателей эякулята для восстановления нарушенной фертильности (W. Weidner, M. Ludwig, J. Miller, 1998).

Лечение включает назначение антибиотиков, противовоспалительных препаратов, хирургические процедуры, нормализацию уродинамики, физиотерапию, изменение образа жизни и полового поведения. Только антибиотикотерапия при хроническом простатите (ХБП, NIH II) позволяет устранить симптомы болезни, обеспечить эрадикацию патогенных микроорганизмов, снизить клеточные и гуморальные параметры воспаления в урогенитальных секретах. Использование альфа-блокаторов для устранения симптомов болезни спорно. Хотя антибиотики могут улучшить качество эякулята (F.H. Comhaire, P.J. Rowe, T.M. Farley, 1986; W. Weidner, M. Ludwig, J. Miller, 1998), не существует доказательств того, что лечение хронического простатита увеличивает способность к зачатию (W. Weidner, W. Krause, M. Ludwig, 1999).

Лечение следует начинать с восстановления оттока секрета предстательной железы. Терапия должна быть комплексной, длительной, непрерывной, многоэтапной, с использованием стационарных, амбулаторных и санаторно-курортных условий. Комплексное лечение больных хроническим простатитом должно включать:

- 1) соблюдение общего режима, диеты, гигиены половой жизни, а также привлечение к лечению половых партнеров при наличии инфекционного агента;
- 2) выбор эффективных лекарственных средств для подавления инфекции;
- 3) повышение общей реактивности организма больного и иммунобиологической толерантности микроорганизмов к лекарственным препаратам;
- 4) усиление оттока секрета и активация местных репаративных процессов в очаге воспаления;
- 5) санация очагов инфекции в подлежащих и отдаленных органах;
- 6) улучшение микроциркуляции в предстательной железе и органах малого таза;
- 7) назначение общеукрепляющих средств, ферментов и витаминов;
- 8) коррекция гормональных нарушений;
- 9) назначение спазмолитических средств;
- 10) назначение анальгезирующих и противовоспалительных средств;

- 11) прием седативных и транквилизирующих средств;
- 12) регуляция нейротрофических нарушений местноанальгезирующими препаратами;
- 13) массаж предстательной железы;
- 14) физиотерапевтические процедуры;
- 15) психотерапия;
- 16) санаторно-курортное лечение (В.П. Стусь, 1996).

В целом, лечение хронического простатита – это комплекс терапевтических мероприятий, проводимых с целью устранения воспаления в предстательной железе. Этиологическое лечение хронического простатита направлено на борьбу с инфекционными возбудителями воспалительного процесса в предстательной железе. Международные рекомендации наиболее эффективными средствами называют фторхинолоны, макролиды, тетрациклины, триметоприм. Эти препараты обладают широким спектром противомикробного действия и способностью накапливаться в простате в высоких концентрациях. Препаратами выбора при их неэффективности и/или обнаружении так называемой атипичной флоры могут быть липофильные тетрациклины, в частности, доксициклина моногидрат и макролиды, среди которых наиболее высокой активностью в отношении атипичной флоры обладает джозамицин. Пациентам с хроническим простатитом, ассоциированным с атипичными микроорганизмами, целесообразно проводить эмпирическое антибактериальное лечение джозамицином и доксициклина моногидратом.

При признаках нарушения дренажной функции дополнительных половых желез показаны альфа-1-адреноблокаторы сроком до 12 недель, при наличии боли – противовоспалительные средства (до шести недель). Применяются также различные физиотерапевтические методы, включая нейромодуляцию для устранения застоя и улучшения дренажа предстательной железы при простатитах невоспалительной природы.

Токсины микроорганизмов, продукты аутолиза и другие неблагоприятные факторы способствуют отеку межуточной ткани, инфильтрации вокруг перитубулярных, периацинарных и периваскулярных пространств. Все это осложняет проникновение антибиотиков в предстательную железу (В.П. Александров и соавт., 1998).

Применение в комплексном лечении хронического простатита препарата таденан – у 93,3% пациентов значительно уменьшает явления отека и фиброза предстательной железы. В результа-

рические явления (I.I. Горпинченко, К.В. Прощаков, 1998). В лечении используют производные нитрофурана, невидграмон, антибиотики с учетом антибиотикограммы, простатитен, препарат «Стамина», грязелечение, рефлексотерапию, диетотерапию (А.В. Люлько, А.В. Прохоренко, 1987; I.I. Горпинченко и соавт., 1998; I.I. Горпинченко, Ю.М. Гурженко, 1998; О.В. Люлько, В.П. Стусь, 1998; О.О. Люлько, Абу-Ебейд Ахмад Мохам, 1999).

Использование простатилена в терапии хронического простатита патогенетически оправдано, т.к. он ингибирует агрегацию тромбоцитов и усиливает фибринолитическую активность крови (С.Х. Аль-Шукри и соавт., 2001).

В лечении хронического неспецифического уретрита и простатита рекомендуют локальное тепловое воздействие, применение магнитолазерного терапевтического аппарата «Млада» (И.М. Богунов, 1996), ректальное воздействие низкочастотного ориентированного пульсирующего магнитного поля с набором колебаний 2,5–10 Гц, характерных для предстательной железы (В.А. Мохорт, В.И. Вошула, 1998).

Локальную гипертермию предстательной железы полем СВЧ осуществляют аппаратом «Thermex» (В.В. Агаджанян и соавт., 1998). Воздействие электромагнитного поля (ЭМП) на сосудистую сеть способствует улучшению доставки O_2 к тканям предстательной железы (В.А. Мохорт, В.И. Вошула, 1998). Целесообразно применение зональной прерывистой декомпрессии области малого таза (Д.Ю. Минович и соавт., 1998). Комплексное применение полипептидного биорегулятора простатилена и низкоинтенсивного лазерного излучения область предстательной железы в случаях лечения бесплодия, обусловленного хроническим простатитом, обладает стимулирующим влиянием на секреторную и инкреторную функции яичек (А.Р. Гуськов и соавт., 1997; О.Л. Тиктинский и соавт., 1997; В.А. Бондаренко и соавт., 1998; Ю.Н. Гурженко и соавт., 2002). Улучшение кровоснабжения предстательной железы, семенных пузырьков, уретры достигается назначением трентала, агапурина и физиотерапевтических методов, к которым относится и электролазерная терапия (О.Л. Тиктинский и соавт., 1997). Одновременно воздействуют они на сосудистую и нервную системы. На функциональное состояние репродуктивной системы мужчин с бесплодием, обусловленным инфекционно-воспалительным заболеванием предстательной железы эффективно влияет сочетание трентала, прозерина и аскорбиновой кислоты в комплексе с иглорефлексотерапией (А.Д. Бородин и соавт., 1998). Тяжесть инфекционного процесса при хро-

ническом простатите обусловлена возникновением в органе закрытых очагов воспаления. Поэтому при массаже предстательной железы секрет выделяется, в основном, из более здоровых, незакупоренных долек.

В лечении используют зональную декомпрессию, магнитотерапию, термотерапию, продукты пчеловодства (А.И. Неймарк, Р.В. Янаков, 1997; Д.Ю. Минович и соавт., 1998; В.А. Мохорт, В.И. Вощула, 1998; О.В. Люлько, В.П. Стусь, 1998; А.Д. Бородин и соавт., 2000).

В лечении хронического простатита, кроме антибиотикотерапии, иммуномодуляторов, кортикостероидов, физио-, фито-, рефлекс-, апи-, озон-, диет-, макробиотической терапии, эндоэкологии, предлагается антигомотоксическая терапия, построенная на принципах гомеопатии Самуэля Ганнемана и развитая в научно-практическую доктрину Г.Г. Реккевегом (А.К. Рачков и соавт., 1995; Ф. Шмид, 1997; И.И. Горпинченко и соавт., 1999). Назначение антигомотоксического препарата *Testis compositum Ampullen* улучшает качество спермы у больных с экскреторно-токсическим бесплодием (И.И. Горпинченко и соавт., 1999).

26.3. Орхит и эпидидимоорхит

Орхит – воспаление яичек, ассоциированное с преимущественно лейкоцитарным экссудатом внутри и снаружи семенных канальцев, которое потенциально приводит к тубулярному склерозу. Клинически проявляется болями и увеличением яичек. Хроническое воспаление в семенных канальцах нарушает нормальные процессы сперматогенеза и изменяет количество и качество сперматозоидов (K. Purvis, E. Christiansen, 1993). Орхит может стать причиной блокировки сперматогенеза (сперматогенного ареста), который в большинстве случаев носит обратимый характер. Атрофия яичек является следствием тубулярного склероза (T. Diemer, C. Desjardins, 1999).

К возникновению орхита может приводить эпидемический паротит (Л.П. Имшинецкая, В.И. Сапсай, А.В. Сапсай, 2005; E. Nieschlag, H.M. Behre, 2005; Г.Т. Сухих, 2009; О.Л. Тиктинский и соавт., 2010; G. Haidl, 2011). Воспаление яичек развивается или во время эпидемического паротита, или после него (E. Nieschlag, H.M. Behre, 2005; О.Л. Тиктинский и соавт., 2010). Орхит проявляется в 5–15% мужчин, заболевших эпидемическим паротитом в пубертатном периоде (Л.П. Имшинецкая, В.И. Сапсай, А.В. Сапсай, 2005; О.Л. Тиктинский и соавт., 2010). У взрослых орхит

после паротита наблюдается в 18–25% случаев (Е. Nieschlag, Н.М. Behre, 2005; Л.П. Имшинецкая, В.И. Сапсай, А.В. Сапсай, 2005; О.Л. Тиктинский и соавт., 2010), причем в трети из них поражаются оба яичка (Е. Nieschlag, Н.М. Behre, 2005). После перенесенного паротитного орхита фертильность может восстанавливаться в разные сроки, иногда – в течение двух лет (G. Haidl, 2011). В некоторых случаях повреждение сперматогенеза может быть необратимым (Е. Nieschlag, Н.М. Behre, 2005; G. Haidl, 2011).

Изолированный орхит могут вызвать и другие вирусы, в частности вирус простого герпеса (в т.ч. с асимптомным ходом (А.Г. Абдулмеджидова, Л.Ф. Курило, Л.В. Шилейко и др. 2007; Е.Н. Бочарова, Е.Е. Брагина, Ю.К. Гусак и др., 2007), вирус Коксаки (Е. Nieschlag, Н.М. Behre, 2005; Г.Т. Сухих, 2009; G. Haidl, 2011). Реже поражения яичка наблюдаются при тяжелом гриппе, вирусном гепатите (G. Haidl, 2011). Иногда орхит усложняют и такие инфекционные заболевания, как брюшной тиф, паратиф, бруцеллез, туберкулез, сепсис и др. Наиболее токсическое воздействие на сперматогенез наблюдается при переносе нескольких тяжелых инфекционных заболеваний или наличии хронических инфекций (Г.Т. Сухих, 2009).

При эпидидимоорхите, как правило, отмечается односторонняя боль в мошонке (Association of Genitourinary Medicine, 1999). Диагноз выставляют, основываясь на данных анамнеза и пальпации. Ультрасонографически обычно определяют отек, увеличение яичек в размерах. Ультрасонографические исследования не позволяют проводить какую-либо дифференциальную диагностику (W. Weidner, 1990).

Анализ эякулята, включая анализ на лейкоциты, отражает активность воспалительного процесса. Во многих случаях, особенно при остром эпидидимоорхите, отмечается транзиторное уменьшение количества сперматозоидов, снижается их подвижность (Purvis, E. Christiansen, 1993; Association of Genitourinary Medicine, 1999). ОА вследствие полной двусторонней обструкции семявыносящих путей относится к числу редких осложнений. Орхит, как осложнение эпидемического паротита, может приводить к двусторонней (необструктивной) атрофии яичек (Т. Diemer, С. Desjardins, 1999) и тестикулярной азооспермии. При анализе по поводу гранулематозного орхита обнаруживаются антиспермальные антитела в сыворотке крови.

Разработаны стандарты только для терапии острого бактериального эпидидимоорхита и специфического гранулематозного

Таблица 12

Лечение эпидидимоорхита

Вариант патологии и возбудитель	Лечение
Острый бактериальный эпидидимоорхит:	
<i>N. gonorrhoeae</i>	Тетрациклины
<i>C. trachomatis</i>	Тетрациклины
<i>E. coli</i> , Enterobacteriaceae	Фторхинолоны
Орхит при паротите	Интерферон альфа-2b
Неспецифический хронический эпидидимоорхит	Стероидные и нестероидные противовоспалительные средства
Гранулематозный (идиопатический) орхит	Гемикастрация
Специфические орхиты	Лечение основного заболевания

рекомендуемых режимов устраняет очаги воспаления. К сожалению, не оценено влияние на андрологический статус терапии с применением кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств (например, диклофенак, индометацин и ацетилсалициловая кислота) (W. Weidner, 1990). При паротитном орхите системная терапия интерфероном альфа-2b предупреждает развитие тестикулярной атрофии и азооспермии (U. Ruther, S. Stilz, 1995). Методом выбора при идиопатическом гранулематозном орхите является хирургическое удаление яичка.

26.4. Эпидидимит

При остром характере процесса воспаление придатка яичка обычно проявляется болью и отеком. Среди сексуально активных мужчин младше 35 лет эпидидимит наиболее часто вызывается *C. trachomatis* или *N. gonorrhoea* (табл. 12) (R.E. Berger, 1979; R.E. Berger, 1984). Эпидидимит, вызванный возбудителями, передающимися половым путем, обычно сочетается с уретритом. Эпидидимит, не ассоциированный с ИППП, связан с ИМП и чаще наблюдается среди мужчин старше 35 лет, которым проводились эндоуретральные процедуры, операции на мочевыводящих путях или при наличии аномалий мочевых путей (R.E. Berger, 1984).

При остром эпидидимите воспаление и отек начинаются обычно в хвосте придатка, затем распространяются на оставшуюся его часть и далее на яичко (Association of Genitourinary Medicine, 1999).

В тех случаях, когда этиологическим фактором являются ИППП, от проникновения этой инфекции до вовлечения в патологический процесс придатка яичка могут пройти месяцы. Микробиологическая этиология эпидидимита обычно подтверждается при окраске по Граму отделяемого из уретры и при посеве на стерильность средней порции мочи на грамотрицательные микроорганизмы (E. Berger, 1979; R.E. Berger, 1984). Если в мазках присутствуют внутриклеточно расположенные грамотрицательные диплококки, это свидетельствует о наличии гонококковой инфекции. Присутствие в мазке только нейтрофилов говорит о негонококковом уретрите; примерно у 2/3 таких пациентов выявляется хламидийная инфекция (*C. trachomatis*) (W. Weidner, H.G. Schiefer, C. Garbe, 1987).

Анализ эякулята по критериям ВОЗ должен включать анализ лейкоцитов, выявляющий активность воспалительного процесса. В большинстве случаев наблюдается транзиторное снижение числа сперматозоидов и их подвижности (E. Berger, 1979; Association of Genitourinary Medicine, 1999; W. Weidner et al., 1999). Ипсилатеральный орхит может стать причиной легких изменений качества эякулята (табл. 13) (W. Weidner, W. Krause, M. Ludwig, 1999).

Наиболее серьезными последствиями билатерального эпидидимита являются развитие стеноза эпидидимального протока,

Таблица 13

Острый эпидидимит и его влияние на параметры спермы

Авторы	Негативное влияние			Комментарии
	Плотность	Подвижность	Морфология	
Ludwig и Haselberger (G. Ludwig, J. Haselberger, 1977)	+	+	+	Пиоспермия у 19 из 22 случаев
Berger и соавт. (E. Berger, 1979)		+		
Weidner и соавт. (W. Weidner, 1990)	+	+	+	Азооспермия у 3 из 70 мужчин
Haidl (G. Haidl, 1990)		+		Хронические инфекции; повышение числа макрофагов
Коопер и соавт. (T.G. Cooper, W. Weidner, E. Nieschlag, 1990)				Снижение активности эпидидимальных маркеров: альфа-глюкозидазы, L-карнитина

редукция числа сперматозоидов и азооспермия (см. раздел «Обструктивная азооспермия»). Причина развития азооспермии после эпидидимита не ясна.

Эпидидимит обычно приводит к обструкции семявыносящих путей и экскреторной форме бесплодия (О.Л. Тиктинский и соавт., 1985; И.Ф. Юнда, 1990).

Причины обструкции семявыносящих путей дистальнее яичка, приводящие к infertility, могут быть приобретенными (эпидидимит) и врожденными.

Аномалии канальцевой системы придатка яичка могут быть обнаружены у лиц с бесплодием и крипторхизмом. Последний встречается у 1/3 больных с аномалиями придатка яичка. Синдром Юнга представляет собой аномалию развития мерцательного эпителия (отсутствие ресничек) и проявляется обструктивной азооспермией (В.Г. Горюнов и соавт., 1988; Д.Г. Долгопятаев, А.С. Сегал, 1994).

Патогенез развития бесплодия при эпидидимите объясняется развитием экскреторно-обструктивной формы мужской стерильности.

При этом односторонняя обтурация семявыносящих путей не приводит к бесплодию, а при двусторонней обструкции спермии не попадают в эякулят и развивается аспермия. Функция половых желез обычно не нарушается и сперматогенез сохраняется, если облитерация происходит дистальнее тела придатка яичка (В.Г. Горюнов и соавт. 1982).

При развитии бесплодия в процесс вовлекаются предстательная железа, семенные пузырьки, бульбоуретральные и уретральные железы. При хроническом простатите существенно нарушается генеративная функция, снижается двигательная функция сперматозоидов, изменяется их морфологическая структура, нарушается сперматогенез, изменяются все основные показатели спермограммы. Если воспалительно-интоксикационный фактор не устранен, наступают рубцово-обструкционные изменения в семявыносящих протоках и формируется рубцовая форма infertility. Воспалительные процессы в семенных пузырьках и придатках яичка возникают в 91,9% случаев при хроническом простатите (И.Ф. Юнда, 1990; О.Л. Тиктинский и соавт., 1991; А.Л. Шабад и соавт., 1994; А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997).

При хроническом трихомонадном эпидидимите снижена оплодотворяющая способность спермы, вплоть до бесплодия. Отмечается отклонение pH эякулята в любую сторону, наряду с

аутоиммунизацией организма и образованием антител тестикулярного происхождения, что является одной из причин спермаглютинации, нарушается иммунный статус (Ю.Б. Борис и соавт., 1998; В.А. Молочков, 2000).

При экспериментальном эпидидимите в яичках наблюдается разреженность сперматогенного эпителия, снижается активность эндокриноцитов (В.П. Чернышов, 1978).

Назначение антибиотиков показано до получения результатов бактериального анализа (табл. 12). Лечение эпидидимита складывается из:

- эрадикации возбудителя инфекции;
- устранения симптомов болезни;
- профилактики поражения яичек;
- профилактики передачи инфекции;
- снижения риска развития осложнений (например, бесплодия и хронической тазовой боли).

С пациентами, у которых выявлен или подозревается эпидидимит, вызванный *N. gonorrhoea* или *C. trachomatis*, следует провести беседу о необходимости обследования и лечения полового партнера (A.J. Robinson et al., 1990).

27. БЕСПЛОДИЕ ПРИ ТРИХОМОНИАЗЕ

Вопрос диагностики и лечения рецидивирующего хронического простатовезикулита является одним из самых актуальных и очень сложных моментов современной урологии. Данные мировой литературы свидетельствуют о значительной распространенности воспалительных заболеваний структур простатовезикулярного комплекса, что способствует нарушению фертильности у мужчин. Особенно небезопасным при этом является урогенитальный трихомониаз, который становится причиной развития мужского бесплодия, приводит к стойкой утрате возможности оплодотворения и рецидивирующего течения воспаления. Это обуславливает социально-экономическое значение проблемы и требует поиска путей их решения.

Трихомониаз занимает 1-е место по удельному весу заболеваемости ЗППП на 100 000 населения, составляя 339,5 (М.М. Васильев, 1998).

При диагностике мочеполового трихомониаза необходимо сочетанное использование различных методик: окраска препаратов метиленовым синим, по Граму, бактериологическая диагностика одновременно с микроскопическим исследованием нативных препаратов.

Для культуральной диагностики используют агар для трихомонад, тест-системы для выявления иммуноглобулинов класса G к антигенам *Trichomonas vaginalis* в сыворотке или плазме человека. Применяется иммуноферментная система «Трихомоно-Бест-IgG-стрип». Диагностика трихомониаза включает прямую микроскопию мужской мочи и нативных препаратов, приготовленных из влажалищного отделяемого, микроскопию препаратов, окрашен-

ных по Граму, метиленовым синим, Романовскому–Гимзе, Папаниколау, использование моноклональных антител против *T. vaginalis*, культуральные исследования, методы латекс-агглютинации и ПЦР, иммунологические методы (РСК, РПГА, РИФ) (Ф.И. Костев и соавт., 2000; В.А. Молочков, 2000). Применяются также модифицированная среда Джонсона-Трасселя, среды солевые из кровезаменителей и белкового порошка (М.М. Васильев, 1998; М.М. Васильев и соавт., 2000).

Цитологические методы обследования являются важным методом диагностики воспалительных процессов трихомонадного генеза, которые позволяют выявить не только признаки данной патологии, а и определенные условия ее существования. Сравнение цитологической картины в разном материале (моча, нативные и фиксированные препараты из секрета предстательной железы, мочеиспускательного канала и спермы) улучшает диагностику трихомонадной инфекции, но не всегда является достоверным и требует верификации другими методами (Лукман И. Махамед, 2012).

Трихомонады поражают лишь плоский эпителий, в связи с этим основным местом их обитания является уретра с поражением ее лакун и желез. В местах инфицирования слизистых оболочек развивается воспалительный процесс с гиперемией, отеком, экссудацией и десквамацией поврежденных эпителиальных клеток, мелкими кровоизлияниями и изъязвлениями, скоплением возбудителей в экссудате. Доказана возможность распространения трихомонад по лимфатическим путям и их попадание в лимфатические узлы (В.А. Молочков, 2000).

Для лечения хронического трихомониаза применяют комбинированное назначение иммунотерапии (пирогенал, продигиозан, биостимуляторы, стекловидное тело, алоэ, ФиБС); ферментотерапии, физиотерапии и местного лечения (В.А. Молочков, 2000) в сочетании с нифурателом и наксоджином (Ф.И. Костев и соавт., 2000). При этом рецидивы заболевания объясняют устойчивостью отдельных штаммов трихомонад к метронидазолу и тинидазолу.

Эффективность лечения острого трихомонадного уретрита иммунотерапией тибералом не уступает комплексному лечению с применением метронидазола и атрикана (Б.Н. Кривошеев и соавт., 1997).

Протистостатическим действием обладают метронидазол, тинидазол, тиберал, тенонитрозол, ниморазол, макмирор, эфлоран, атриксин (Б.Н. Кривошеев и соавт., 1997; В.А. Молочков, 2000;

И.И. Горпинченко и соавт., 2014). Терапия пациентов с резистентным к метронидазолу трихомониазом является серьезной проблемой, а выбор опций – очень ограничен. Хотя большинство пациентов, инфицированных трихомонадами, демонстрируют сниженную чувствительность к метронидазолу *in vitro*, отвечают на высокодозовую терапию, которая тяжело переносится, все же клиническая неэффективность достаточно распространена. Показан высокий уровень излечения пациентов с резистентным трихомониазом при использовании больших доз перорального тинидазола в составе комбинированного препарата (ципрофлоксацин и тинидазол). Комбинированный препарат, несмотря на применение его в высоких дозах, проявил отличную переносимость, с незначительным количеством побочных эффектов (Ю.Н. Гурженко и соавт., 2013).

При обследовании лиц с хроническим трихомонадным простатитом было установлено, что лица, получавшие орнидазол внутрь и с помощью введения однократной дозы методом ректального ионофореза в течение 10 дней, имели наилучшие результаты при сравнении с банальным приемом орнидазола или метронидазола внутрь. Критерием эффективности терапии были ПЦР-тесты, цитологический материал и показатели эякулята. При исследовании спустя 3 месяца от начала лечения были выявлены наилучшие результаты у лиц, получавших орнидазол методом ректального ионофореза (в 2,0 раза по сравнению с группами традиционной терапии). Указанная методика способствовала достоверному улучшению параметров спермограммы при сравнении с другими методами терапии (Лукман И. Махамад, 2012)

28. БЕСПЛОДИЕ ПРИ ХЛАМИДИОЗЕ

На II Национальном конгрессе по андрологии в 1999 г. в Болгарии отмечалась этиологическая роль заболеваний, передающихся половым путем, в патогенезе экскреторно-токсического бесплодия у мужчин (I.I. Горпинченко, 2000), всего частота которого составляет 4,3% (О.С. Филиппов, А.А. Радионченко, 1997).

Наиболее часто выделяют следующие ассоциации: бактериально-хламидийно-уреаплазменно-герпетическая – в 21,3% случаев; бактериально-хламидийно-герпетическая – 26,4%; бактериально-хламидийно-уреаплазменная – 11,9%; бактериально-уреаплазменно-герпетическая – 11,1% (В.Н. Лесовой и соавт., 2000). Отмечена корреляция между количеством микробных колоний и пиоспермией (R. Matorras и соавт., 1995; W. Eqqert-Kruse и соавт., 1996; Д.Ю. Минович и соавт., 2000).

Clamidia Trachomatis занимает особое место в развитии бесплодия (Ориэл Дж. Р., и соавт., 1984; Л.А. Матвійчук, 1998), при этом наиболее частой причиной являются штаммы D-K (О.О. Люлько, Абу-Ебейд Ахмад Мохаммед, 1999). По данным экспертов ВОЗ (1986), хламидийный уретрит у мужчин возникает более чем в 60% случаев после случайных половых связей (Giessen, 1998; В.Н. Лесовой и соавт., 2000).

Этиологическим агентом у 20–60% мужчин, больных венерическими уретритами в Украине, является *C. trachomatis*. Хламидии, сочетаясь с патогенными микроорганизмами другой природы (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*) нередко являются одним из возбудителей уретритов смешанной этиологии. Хламидийно-гонококковый уретрит у мужчин выявляется у 10–40% больных с первичным диагнозом гонореи. От 20

до 76% постгонорейных уретритов имеют хламидийную этиологию. Более чем в 50% больных хламидии вступают в ассоциации с другими возбудителями венерических инфекций. В частности, у 49,3% – с гонококками, у 38% – с микоплазмами, у 32% – с трихомонадами, у 25,2% – с вирусом герпеса. Способствует такому состоянию постоянный обмен возбудителями венерических инфекций. Это необходимо учитывать при диагностике и назначении лечения (Г.И. Мавров, 2006). Хламидийный уретрит нередко осложняется восходящей инфекцией, будучи причиной 20–40% хронических простатитов. У 15% мужчин одновременно с хламидийным уретритом и простатитом выявляется везикулит. Частым проявлением урогенитального хламидиоза у мужчин является и хламидийный эпидидимит. При сочетании или последовательном возникновении везикулита, простатита, дифферентита, эпидидимита и орхита развиваются нарушение половой функции и патологические изменения эякулята. У каждого пятого больного, перенесшего эпидидимит, развивается вторичное бесплодие. На ультраструктурном уровне была показана возможность хламидий прикрепляться к головке, шейке, и проксимальной части талии сперматозоидов. Эти исследования объясняют роль сперматозоидов как переносчиков хламидийной инфекции в матку, маточные трубы и брюшную полость (Г.И. Мавров, 2006).

Хламидии сопутствуют негонококковому уретриту в 25–60% случаев, гонококковому – в 15–20%, постгонококковому – в 60–80%. Урогенитальная хламидийная инфекция дает осложнения в 37–51% случаев (Е.А. Литвинцев, В.О. Фишук, 2000) и являясь причиной хронического простатита в 10% случаев (Г.Э. Шинский и соавт., 1999), и причиной бесплодия – в 66% (Ю.Б. Борис, 1999). Хламидийный уретрит сочетается с простатитом у 46% больных, а у 15,7% одновременно выявляется везикулит. По данным И.И. Горпинченко с соавт. (1999) хламидийная инфекция выявлена у 33,3% мужчин, страдающих уретритом, у 34,5% больных простатитом, у 45,3% больных эпидидимитом, у 40% больных с синдромом Рейтера (А. Kadar и соавт., 1995; Г.Ф. Романенко и соавт., 2000).

Распространяется хламидийная инфекция тремя путями – половым, бытовым и вертикальным (Г.Э. Шинский и соавт., 1999). В «чистом виде» хламидийная инфекция встречается редко, в 89,5% выявляется смешанная трихомонадно-хламидийно-гонококковая ассоциация, хламидийно-уреаплазменная – в 22,8%, хламидийно-гарднереллезная – в 25,4%, хламидийно-бактери-

чины бесплодия, партнеров необходимо исследовать на наличие у них инфекционных заболеваний, в частности – хламидий (В.С. Иванова и соавт., 1998). В микрофлоре эякулята больных бесплодием преобладают коагулозоотрицательные представители рода стафилококков – 63,9% микробиоценоза, 16,7% приходится на энтеробактерии, энтерококки и микрококки составляют соответственно 13,9% и 5,5%. Но проблема диагностики хламидиоза до сих пор остается актуальной (Л.А. Быстров, С.М. Гибнер, А.Н. Довгалева и соавт., 1998; Н.И. Скидан и соавт., 1998).

Хламидийные воспалительные процессы у мужчин редко ограничиваются одним участком. При хроническом хламидийном уретрите простатит диагностирован у 51,5% больных, эпидидимит – у 14,5%, везикулит – у 6,8%, куперит – у 4,9%, цистит – у 9%. Отмечаются различные варианты многоочагового процесса (Ю.Б. Борис, 1999). Основным симптомом заболевания при смешанной хламидийно-уреаплазменной инфекции является дискомфорт в области промежности, изменение сперматологических показателей и секрета предстательной железы. Почти у 1/3 пациентов течение бессимптомное (С.Н. Калинина, О.Л. Тиктинский, В.В. Михайличенко, 1997; Т.В. Проценко, 1998; Ю.А. Борисенко и соавт., 2000; В.Н. Лесовой, В.И. Савенков, 2000; Е.А. Литвинцев и соавт., 2000; В.О. Фищук, 2000).

Важны прямые методы обнаружения хламидий в диагностике экскреторно-токсического бесплодия, т.к. наличие антител в сыворотке или семени имеет ограниченное значение (S. Dieterle и соавт., 1995; В.С. Иванова и соавт., 1998). Обследование, проведенное через 3–4 недели после антибиотикотерапии, может привести к ошибочной трактовке результатов (В.И. Кисина, 1998; О.О. Люлько, Абу-Ебейд Ахмад Мохаммед, 1999).

Наибольший тропизм хламидии проявляют к клеткам цилиндрического эпителия. Попадая на слизистую мочеполовых органов, хламидии проникают в клетки, где образуют мембраноограниченные зоны с содержанием ретикулярных или переходных форм. В ядрах клеток происходят полиморфные изменения – макро- и полинуклеоз, а в цитоплазме отмечают вакуолизацию и находят включения Провачека (О.О. Люлько, Абу-Ебейд Ахмад Мохаммед, 1999).

Прикрепляясь к сперматозоонам, хламидии вызывают олигоастенозооспермию, тератоспермию и изменения в секрете предстательной железы, сперматогенез блокируется на уровне сперматид (С.Н. Калинина, О.Л. Тиктинский, В.В. Михайличенко, 1997;

центрации фруктозы и активности энзимов в спермальной плазме (А.И. Неймарк и соавт., 1998).

Поэтому, учитывая длительный период асимптомного течения хламидиоза, важно иметь надежный метод диагностики. В настоящее время существуют следующие методы обнаружения хламидий: индикация хламидий непосредственно в пораженных клетках позволяет обнаружить цитоплазматические включения. Выявление морфологической структуры микроорганизма определяется по методу окраски Романовского–Гимза или Макиавелло. Культуральный метод, реакция иммунофлюоресценции – прямая (ПИФ) и непрямая (НИФ), метод иммуноферментного анализа (ИФА), серологические методы – позволяют обнаружить антитела в сыворотке и секрете. Методы ДНК-диагностики: гибридизационный анализ и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Метод ПЦР Amplicor CT Roche имеет высокую чувствительность и специфичность, избавляет пациента от болевых ощущений, т.к. детекция возбудителя может производиться в моче и позволяет установить правильный диагноз в 94–100% случаев. Самыми информативными являются методы ПЦР, позволяющие найти в образце специфические участки ДНК хламидий и многократно ее размножить. Вероятно найдут применение лигазно-цепная реакция, реакция амплификации на основе транскрипции, Q-b-репликазная реакция (Giessen, Nov., 1998; И.И. Горпинченко, С.М. Гибнер, 2000). Наиболее распространенный в настоящее время иммунофлюоресцентный метод, несмотря на свою чувствительность и специфичность, все-таки обладает субъективизмом, а значительный процент совпадений с ПЦР и ИФА (40–43%), приходится на отрицательный результат, т.е. при отсутствии хламидий. Высокий процент совпадений методов ИФА и ПЦР (72%) подтверждает их информативность. В сложных случаях с хронической, персистирующей, малосимптоматической инфекцией, показано использование нескольких методов одновременно.

При уретроскопии мужчин с хронической хламидийной инфекцией выявлялись мягкий инфильтрат задней уретры в 3,3%, колликулит – у 75,7%, грануляции задней стенки уретры – у 21,3%, мягкий инфильтрат передней уретры – в 9%, морганиит, литтерит – у 60,4%, стриктуры бульбозного и мембранозного отделов уретры – в 10,7%, кондиломы слизистой уретры – в 2,2% (А.Н. Родионов, 1997).

Иммунологические реакции выражаются в образовании секреторного иммуноглобулина-А, возникает цитотоксическая защита посредством Т-лимфоцитов, происходит образование антител

классов IgG, IgA и IgM к хламидийному липосахаридному антигену (S. Dieterle и соавт., 1995; И.И. Горпинченко, С.М. Гибнер, 2000; I.I. Горпинченко, Л.І. Добровольська, С.М. Гібнер, 2001).

Методы индикации антител против хламидий в сыворотке крови не дают возможности поставить диагноз бесплодия. Более перспективен метод определения родоспецифичных IgA в семенной жидкости: при высоких титрах IgA возможно провести видовую дифференциацию штаммов методом иммунофлюоресценции (S. Dieterle и соавт., 1995; K. Steger и соавт., 1996).

Установлен тропизм хламидий к цилиндрическому, а не железистому эпителию, из которого состоит паренхима предстательной железы, поэтому наиболее вероятно паразитирование в мелких протоках и концевых отделах ацинусов. Следствием является дисфункция нейромышечных структур, обеспечивающих спазм выводных протоков и защиту паренхимы предстательной железы от уретро-простатических рефлюксов (Ю.Б. Борис, 1999). Но моноинфекция при простатите встречается редко. Отмечается повышение количества лейкоцитов и снижение лецитиновых зерен (О.О. Люлько, Абу-Ебейд Ахмад Мохаммед, 1999). Могут выявляться другие микроорганизмы (E. Vicari и соавт., 1996).

Повышенное содержание лейкоцитов со снижением числа лецитиновых зерен обнаружено у 81,6% пациентов (С.Н. Калинина, О.Л. Тиктинский, В.В. Михайличенко, 1997). Но выявление хламидий в секрете предстательной железы или в мазке уретры еще не может быть доказательством их этиологической роли при простатите. Можно лишь утверждать о наличии хламидийного уретрита при сопутствующем простатите (возможно и неинфекционном) и не может быть исключена контаминация образца секрета предстательной железы хламидиями из уретры (S. Dieterle и соавт.,; Ю.Б. Борис, 1999).

Лечение экскреторно-токсического бесплодия следует начинать с лечения ЗППП. При этом эффективные способы лечения урогенитального хламидиоза продолжают разрабатываться (Ю.К. Скрипкин и соавт., 1996; Абу-Ебейд Мохаммед, 1998), первоочередной задачей лечебных мероприятий при хламидиозе является этиологическая санация (Ю.Б. Борис, 1999).

Критериями излеченности хламидиоза являются исчезновение клинических симптомов и элиминации возбудителя. Научно обосновано наблюдение больных в течение 3–4 месяцев с полным 3-кратным клинико-лабораторным обследованием с интервалом 1 месяц (исследование мочи, цитология соскобов со слизистых оболочек, установление наличия или отсутствия хламидий куль-

туральным методом или РНИФ, повторные комплексные иммунологические исследования). В ближайшие 2 недели после окончания лечения используют метод выделения хламидий в культуре клеток, что дает представление о наличии жизнеспособных форм.

При серодиагностике необходимо помнить, что полная элиминация антител к хламидиям из организма происходит через 4–12 месяцев после этиотропного лечения. Определение после этого срока даже низких титров антител указывает на латентное течение процесса или реинфекцию (И.И. Горпинченко, С.М. Гибнер, 2000).

Причиной развития бесплодия при хламидиозе является неточное определение микрофлоры уретры, при этом выявление той или иной инфекции из числа ЗППП трактуется, как основное заболевание и приводит к неэффективному лечению антибиотиками (Д.Ю. Минович и соавт., 1998). У больных хламидийной и сочетанной хламидийно-микоплазменной урогенитальной инфекцией диагностируется астенозооспермия, тератозооспермия, некро- и пиоспермия (Ю.А. Борисенко и соавт., 2000). Нередко происходит снижение активности сперматозоонов и увеличение количества морфологически измененных их форм. Хламидии могут прикрепляться к мембране сперматозоонов в области головки, шейки и проксимального отдела хвоста (Г.Ф. Романенко и соавт., 2000). Непосредственной причиной патоспермии является хронический простатит (И.И. Горпинченко, 1998). И хотя в настоящее время нет прямых доказательств этиологической роли *Chlamidia trachomatis* в развитии хронического воспаления предстательной железы (Ю.Б. Борис, 1999), о роли хламидий и микоплазм появилось немало предположений (Абу-Ебейд Мохаммед, 1998). При простатите хламидийной этиологии выявлены структурные изменения жидкокристаллических фаз секрета предстательной железы (А. Kadar и соавт., 1995; Н.И. Скидан и соавт., 1998).

Микроскопически в секрете предстательной железы находят большое количество плоского эпителия мочевого пузыря. В отдельных клетках отмечают явления отека: просветление цитоплазмы, что указывает на разрыв оболочки ядра с выходом хроматина в цитоплазму, разъединение плотных контактов плоского эпителия. Хламидийные включения в клетках плоского эпителия не отмечаются, но в кубическом и цилиндрическом эпителии отмечаются включения ретикулярных телец около ядра клетки, они интенсивно окрашены. В отдельных клетках отмечаются ретикулярные тельца. Часть клеток находится в состоянии деструкции. Вокруг ядра отмечается фрагментация цитоплазмы и располага-

ются ретикулярные тельца, за пределами клеток – элементарные тельца. В отдельных клетках кубического эпителия на фоне затемненной цитоплазмы выявляются зоны просветления – цитоллиза. Иногда встречаются фрагменты цитоплазмы и ядер эпителия мочевого пузыря. Отмечается выход компонентов цитоплазмы за границы цитолеммы. Рядом могут быть расположены не измененные клетки. Более выраженные изменения в цилиндрическом эпителии, менее выраженные – в кубическом (О.О. Люлько, Абу-Ебейд Ахмад Мохаммед, 1999). В секрете предстательной железы эндокристаллические капли термотропных эфиров холестерина не наблюдаются в норме и при неосложненном хламидиозе, но при инфекционном простатите они отмечены в 15–17% случаев. При этом лецитиновые зерна отсутствуют в 30% случаев (Н.И. Скидан и соавт., 1998; В.В. Спиридоненко, 2011).

Применяют следующие группы препаратов:

- Группа макролидов – джозамицин (вильпрафен), вильпрафен, клацид, сумамед (азитромицин), рулид.
- Группа линкозамидов – далацин-Ц (клиндамицин).
- Группа циклинов – Юнидокс Солютаб.
- Группа фторхинолонов – офлоксацин (таривид), ципрофлоксацин, пефлоцин, левофлоксацин, моксифлоксацин.
- Группа противовирусных препаратов – циклоферон, неовир.

Монотерапия джозамицином (вильпрафеном) показывает высокую эффективность в лечении урогенитального хламидиоза (Т.Д. Калмыкова, Р.Х. Мухамадеев, 2000). Вильпрафен позволяет добиться успеха при лечении больных с хроническими формами урогенитального хламидиоза (Н.С. Потеекаев, 2000).

Для лечения применяют сумамед, ровамицин и рулид. Азитромицин эффективен в лечении микст-инфекций. Повышению эффективности лечения способствует применение далацина-Ц (клиндамицина) (А.Н. Родионов, 1997; И.Я. Шахтмейстер, 1999). Юнидокс Солютаб дает 88,4% клинико-микробиологического излечения (В.И. Кисина, 1998). Фторхинолоны препятствуют синтезу ДНК в клетке, создавая высокие концентрации препарата в ней (ципрофлоксацин, таривид, ципробай, абактал) (Н.И. Деревянко и соавт., 1997; Т.Д. Калмыкова, Р.Х. Мухамадеев, 2000).

Комбинированная терапия с внутривенным введением ципробай и в/м инъекциями неовира дает высокий эффект (А.А. Халдин, 2000).

При назначении пефлацина (пефлоксацина) после иммунотерапии и прекращения местного лечения у 96% отмечается излечение (В.В. Чеботарев, 1996).

Одним из наиболее эффективных средств в лечении хламидийной инфекции являются клацид (klarитромицин) и циклоферон (И.В. Хамаганова и соавт., 1997; А.О. Олисов, Е.П. Жерехов, 1997; В.А. Исаков и соавт., 1997; А.А. Хрянин, С.Г. Лыкова, 1998; Е.А. Литвинец, В.О. Фищук, 2000).

Для лечения пиоспермии при простатите используют комбинацию Trimethoprim-Sulfamethoxazole (М. Yamamoto и соавт., 1995).

Внутривенное введение антибиотиков при урогенитальном хламидиозе позволяет избежать отрицательного влияния на течение сопутствующих заболеваний пищеварительной системы (А.А. Халдин, 2000). Лимфотропное введение антибиотиков с лидазой в области наружного пахового кольца выгодно отличается от эндолимфатического введения (В.П. Александров и соавт., 1998). Но длительное лечение и большие дозы антибиотиков угнетают также иммунную систему, а именно – специфический клеточный и гуморальный иммунитет (G. Merino, S. Carranza-Lira, 1995; О.О. Люлько, Абу-Ебейд Ахмад Мохаммед, 1999).

Мирамистин улучшает фагоцитарную активность гранулоцитов (А.Ф. Возианов и соавт., 1990).

Для инстилляций используются препарат «Бетадин»: ежедневно двукратно 8–10 мл в разведении 1:20 с экспозицией 30 с в течение 1 мес. (Ю.Н. Гурженко и соавт., 2002), а также цитеал в разведении 1:15 с экспозицией 30 с (I.I. Горпинченко, К.В. Прощанов, 2001; I.B. Судариков, В.М. Красовский, 2002).

Целесообразно применение цитеала (I.B. Судариков, В.М. Красовский, 2002).

Предложен и обосновано применение ректальных суппозиторов (О.О. Люлько, Абу-Ебейд Ахмад Мохаммед, 1997).

В схемы лечения хламидиоза, кроме этиотропной терапии – макролидов, фторхинолонов (офлоксацин и ципрофлоксацин, тетрациклинов – включены эубиотики (фестал, мезим-форте, желчегонные, спазмолитики, витамины группы В, бактериофаг). Предусмотрено воздействие на неспецифическую резистентность организма (электрофизиопроцедуры, грязелечение), системная энзимотерапия (вобэнзим, флогэнзим) (F. Radouani и соавт., 1996; Г.А. Дмитриев и соавт., 1996; И.И. Горпинченко, С.М. Гибнер, 2000; I.I. Горпинченко и соавт., 2001).

При дисбактериозе, вызванном нерациональным применением антибиотиков, микрофлора кишечника – бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки, кишечная палочка постепенно утрачивают антагонистическую, дезинтоксикационную и иммуностиму-

лирующую функции. Поэтому при назначении антибиотиков рекомендуют одновременно назначать бактериальные биологические препараты (В.И. Кисина, 1998; А.А. Халдин, 2000;).

Отмечают улучшение показателей спермограммы при лечении вобэнзимом (К.В. Прощаков, А.И. Першуков, 2000).

После определения клеточного и гуморального иммунитета назначают иммуномодуляторы. При хроническом персистирующем урогенитальном хламидиозе рекомендуют проводить иммунологическое обследование для выработки индивидуальных схем лечения и в случае выявленных нарушений проводить иммунокорригирующую терапию без применения антибиотиков (И.И. Горпинченко, С.М. Гибнер, 2000; И.И. Горпинченко и соавт., 2001). При вялотекущих урогенитальных инфекциях, вызванных хламидиями в ассоциации с другими микроорганизмами, применяют иммуномодуляторы ликолипид и полиоксидоний (И.С. Анчупане, А.П. Милтиньш, 2000). Применение в качестве иммуносупрессоров кортикостероидов недостоверно увеличивает количество беременностей в парах с инфертильными мужчинами (О. Griqoriou и соавт., 1996).

Терапевтическое «усиление» компенсаторной реакции нарастания уровня церулоплазмينا и увеличение антиокислительной активности крови достигается путем внутривенного введения церулоплазмينا и перорального приема а-токоферола, что способствует снижению лабораторных показателей обострения хронического простатита и ведет к улучшению клинического состояния (И.А. Волчегорский и соавт., 1997). Доказано эффективное использование лизоцима (М.Д. Кузьмин и соавт., 1998). Добавление к сперме стерильного раствора лизоцима создает конечные концентрации фермента в эякуляте 5, 10, 30 мкг/мл и повышает эффективность гомологической инсеминации (М.Д. Кузьмин и соавт., 1998).

Применение специфического иммуноглобулина человека антихламидийного, производства ПрАТ «Биофарма» в комплексной терапии сокращает сроки лечения пациентов с урогенитальным хламидиозом и снижает риск рецидива заболевания. Использование специфического иммуноглобулина человека антихламидийного в качестве местной терапии (инстилляции в мочеиспускательный канал) улучшает качество лечения и способствует более быстрой реабилитации в случаях урогенитального хламидиоза и его осложнений (В.В. Спиридоненко, 2011).

29. БЕСПЛОДИЕ ПРИ УРЕАПЛАЗМОЗЕ И МИКОПЛАЗМОЗЕ

По удельному весу заболеваемости на 100 000 населения уреаплазмоз составляет до 67,3% (Н.У. Yanq и соавт., 1996; С.Н. Калинина и соавт., 1997; М.Д. Кузьмин и соавт., 1998; М.М. Васильев, 1998; М.М. Васильев и соавт., 2000).

Обнаружена связь трех видов микоплазм – *M. Hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* с возникновением уретритов и простатитов (Ю.Н. Ковалев, К.Б. Теохаров, 1998; Н.С. Гладкова и соавт., 1999).

Механизм развития бесплодия у мужчин при урогенитальном микоплазмозе не совсем ясен. В патогенезе мужского бесплодия самостоятельное значение имеют нарушения метаболизма половых гормонов и вегетососудистые нарушения, механизм которых сложен и малоизучен.

Связи микоплазм с гонококками, кандидами, трихомонадами, анаэробными и аэробными микроорганизмами не выяснены, хотя они развиваются совместно. Не совсем ясны механизмы влияния микроорганизмов на развитие патоспермии. О количественном составе спермина и спермидина существуют противоречивые данные. Ферментные и изоферментные системы, обеспечивающие различные стадии сперматогенеза, пока изучены недостаточно. Данные о содержании белковых фракций эякулята при нарушении плодовитости тоже отличаются противоречиями. К малоизученным вопросам относится и ионный состав спермы при инфертильности, в то же время определение ферментного спектра, ионного состава, распределения ДНК, аминокислотного со-

за и сложных механизмов патоспермии при различных формах бесплодия у мужчин. Убедительных данных об изменениях белковых фракций в зависимости от формы бесплодия пока не получено (И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинецкая, 1977; И.Ф. Юнда, 1989; И.И. Горпинченко, 1998).

При уреаплазменной инфекции выявлены топоческие проявления воспалительных поражений (Ю.Б. Борис и соавт., 1998).

У больных хламидийной и сочетанной хламидийно-микоплазменной урогенитальной инфекцией диагностируется астенозооспермия, тератозооспермия, некро- и пиоспермия (Ю.А. Борисенко и соавт., 2000).

В диагностике урогенитальных микоплазм используются: бактериологический метод (цветная реакция), основанный на расщеплении мочевины, изменении pH и изменении цвета среды. Применяется прямой метод РИФ. Метод активированных частиц (МАЧ) с диагностиком «Рохатест» предназначен для выявления *U.urealiticum* et *M. hominis* в мазках. Тест-система MYCOPLASMA DUO (M.DUO), ПЦР относятся к методам ДНК-диагностики и основываются на распознавании последовательности нуклеотидов в генах микроорганизмов или вирусов (Н.С. Гладкова и соавт., 1999). Уреаплазменные бактерии, которые лишены клеточной оболочки, способны прикрепляться к сперматозоидам, вызывая агглютинацию и нарушая их подвижность (Н.У. Yang и соавт., 1996; С.Н. Калинина и соавт., 1997; Ю.Н. Ковалев, К.Б. Теохаров, 1998; Ю.А. Борисенко и соавт., 2000).

30. БЕСПЛОДИЕ ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНОМ ГЕРПЕСЕ

В развитии бесплодия наиболее часто выделяют следующие ассоциации: бактериально-хламидийно-уреаплазменно-герпетическая – в 21,3% случаев; бактериально-хламидийно-герпетическая – 26,4%; бактериально-хламидийно-уреаплазменная – 11,9%; бактериально-уреаплазменно-герпетическая – 11,1% (В.Н. Лесовой и соавт., 2000). При лечении хронических воспалительных процессов половой сферы на фоне генитального рецидивирующего герпеса благоприятна комбинация реаферона и зовиракса (Ю.Б. Борис, 1999).

31. БЕСПЛОДИЕ ПРИ КАНДИДОЗЕ

При урогенитальном кандидозе определяют *Candida albicans* путем микроскопии чешуек с очагов поражения, мазков из уретры, культуральным, серологическим и иммунофлюоресцентным анализами (Г.А. Соколова, П.А. Сильницкий, 1997).

Больных кандидозным баланопоститом беспокоят зуд, жжение, гиперемия головки полового члена и крайней плоти, наличие эрозий с фестончатыми краями, покрытых белесоватым налетом, трещин, боль при мочеиспускании. При подострых формах клинические проявления менее выражены. Нередко возникают осложнения в виде кандидозного простатита, уретрита, эпидидимита, цистита, особенно после антибиотикотерапии, в связи с активацией грибов рода кандиды. Во избежание развития кандидозов назначают противогрибковые препараты системного действия – гризеофульвин, низорал, орунгал, ламизил, дифлюкан (Г.А. Соколова, П.А. Сильницкий, 1997; Ж.В. Степанова, Ю.К. Скрипкин, 1998).

32. ЭКСКРЕТОРНО-ТОКСИЧЕСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Экскреторно-токсическое бесплодие (ЭТБ) развивается на почве предшествующего специфического либо неспецифического воспалительного процесса в предстательной железе, семенных пузырьках либо в семявыносящих путях при хроническом эпидидимите, дифферентите, уретрите. Нередко имеет место сочетание воспалительного процесса в форме простатовезикулита, уретропростатита, уретропростатовезикулита с характерной для каждого заболевания клиникой. Патогномоничным для экскреторно-токсического бесплодия является астеноспермия, пиоспермия, спермагглютинация, наличие слизи, спермагрегация. При длительном воспалительном процессе присоединяются корреляционные изменения в функционировании ГГГ-системы и олигозооспермия различных степеней.

Основным этиологическим фактором ЭТБ является воспалительный процесс в органах мужской половой сферы (О.В. Проскура, 1970; Ю.К. Скрипкин, Г.Я. Шарапова, Г.Д. Селицкий, 1985; О.Л. Тиктинский, И.Ф. Новиков, В.В. Михайличенко, 1985; И.И. Мавров, 1994; А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997). Наиболее частой причиной этой патологии является хронический простатит и его осложнения (Ю.К. Скрипкин, Г.Я. Шарапова, Г.Д. Селицкий, 1985; А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997).

Изменения функций предстательной железы, семенных пузырьков вследствие хронического воспалительного процесса приводят к снижению их секреторной и ферментной активности (О.В. Проскура, 1970; Ю.К. Скрипкин, Г.Я. Шарапова, Г.Д. Сели-

ствие изменения архитектоники предстательной железы нарушается ее дренаж, возникают застойные очаги, в которых длительное время развивается патогенная микрофлора, вызывая патоспермию (О.В. Проскура, 1970; Ю.К. Скрипкин, Г.Я. Шарапова, Г.Д. Селисский, 1985; А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997).

Экскреторно-токсическим бесплодием осложняется 40–60% воспалительных заболеваний половых органов у мужчин. Причины развития ЭТБ у мужчин при хроническом простатите:

1. Влияние токсинов бактерий и слизи.
2. Изменение pH эякулята в щелочную сторону.
3. Изменение в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.
4. Изменение метаболизма тестостерона в предстательной железе.
5. Нарушение продукции гонадотропинов.
6. Аутоиммунизация.
7. Снижение уровня лимонной кислоты и фруктозы.
8. Нарушение ферментного и изоферментного спектра эякулята.

В патогенезе патоспермии при ЭТБ присутствуют 3 взаимосвязанных патогенетических фактора: инфекционно-токсический, иммунологический и гормональный.

Гипоандрогенизация, повышение уровня эстрогенов, ассоциированное повышение гонадотропных гормонов, наблюдающиеся при длительно текущем, нелеченном воспалительном процессе гениталий (простатите, везикулите и др.), протекают по типу первичного гипогонадизма и носят характер дискорреляционной андрогенной недостаточности, что объясняется наличием обратной положительной связи в системе простата – яички.

При ЭТБ не выявлено прямой корреляционной связи между уровнем половых гормонов в биологических средах и концентрацией сперматозоидов в эякуляте, однако такая зависимость существует между последней и показателями метаболизма андрогенов и показателями андрогенно - эстрогенного баланса.

Выявлена корреляция также между уровнем Т в плазме крови и удельной активностью изофермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ), являющейся антигенным маркером клеток сперматогенеза в стадии мейотического деления.

Эндокринные изменения при ЭТБ при своевременном адекватном противовоспалительном лечении носят обратимый характер.

Доказана патогенетическая взаимосвязь гормональных и иммунологических механизмов развития ЭТБ.

При хроническом простатите придается значение иммунологическим факторам, обуславливающим сперматоагглютинацию и нарушение подвижности сперматозоонов, появление азооспермии возможно в результате присоединения обструктивных процессов в семявыносящих путях, либо при нарушении факторов, регулирующих сперматогенез.

Клинико-лабораторные проявления снижения физиологических функций предстательной железы при простатите: гипоплазия, изменение характера кристаллизации ее секрета, снижение активности кислой фосфатазы, фруктозы в сперме, уменьшение содержания лимонной кислоты являются результатом существования прямой положительной связи в системе яички – предстательная железа.

Анализ клинических признаков андрогенной недостаточности и кристаллизации секрета предстательной железы у больных экскреторно-токсическим бесплодием свидетельствует о наличии приобретенной гипоандрогенизации в связи с простатитом и существованием обратной положительной связи в периферическом звене репродуктивной системы (яички – предстательная железа).

32.1. Клинические признаки андрогенной недостаточности

1. Женский тип оволосения лобка.
2. Атония мошонки.
3. Гипоплазия яичек.
4. Расширение срединной части предстательной железы.
5. Уплотнение предстательной железы.
6. Симптом «серпа».

Патоспермия у больных с хроническим воспалением придаточных половых желез, возникшая на фоне предшествующей патологии яичек, определяет сочетанную форму бесплодия, при которой клинически проявляются динамические признаки андрогенной недостаточности: атония мошонки, гипоплазия предстательной железы, и статические – оволосение лобка по женскому типу, выраженная гипоплазия яичек. При сочетанном бесплодии более глубоко поражена генеративная функция.

Нарушение эндокринной и генеративной функций яичек вторично вызывает изменение центрального звена их регуляции: на фоне гипоандрогении и гиперэстрогемии у большинства боль-

кровь лютропина, фоллитропина и пролактина (А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997).

Для больных с экскреторно-токсическим и сочетанным бесплодием характерна гиперфоллитропинемия. Лютеотропная и лактотропная активность у страдающих бесплодием больных не коррелируют с количеством сперматозоонов в 1 мл спермы и больше взаимосвязана с эндокринной активностью яичек. Количество ФСГ при малых степенях олигозооспермии не коррелирует с количеством сперматозоонов в 1 мл спермы, но при олигозооспермии III степени – увеличено в 4,5 раза.

Наступает изменение уровня гормонов (табл. 14). Содержание гонадотропных гормонов в сыворотке крови увеличивается: ФСГ, ЛГ, пролактина (ПРЛ). Нарушается уровень половых гормонов: уменьшается содержание тестостерона; увеличивается содержание эстрадиола.

Наблюдается тенденция к снижению содержания тиреотропного гормона (ТТГ).

Необходимы дальнейшие исследования концентрации тиротропина и тироксина при бесплодии, причем – отдельно в крови, спермальной плазме и сперматозоонах (Е.В. Лучицкий и соавт., 2000).

Таблица 14

**Изменения содержания гормонов в сыворотке крови
больных экскреторно-токсическим бесплодием
(У.Б. Бабский и соавт., 1972; С.В. Базиликава, 2012;
О.В. Рыкова, 2014)**

Гормоны, определяемые в сыворотке крови	Больные экскреторно-токсическим бесплодием
Гонадотропные гормоны: ФСГ ЛГ ПРЛ	Увеличивается Увеличивается Увеличивается
Половые гормоны: Тестостерон Эстрадиол	Уменьшается Увеличивается
Гормоны щитовидной железы: ТТГ Т-4	Уменьшается Уменьшается
Гормоны надпочечников: Глюкокортикоиды –Кортизол	Уменьшается
Экскреция гормонов: 17-КС	Уменьшается

Изменяется содержание гормонов надпочечников: снижается уровень глюкокортикоидов – содержание кортизола уменьшается (О. Griqoriou et al., 1996).

Нарушается экскреция гормонов: уменьшается выделение 17-КС.

Возможно, жидкокристаллические капли секрета предстательной железы могут служить маркером воспалительного процесса, который сохраняется длительное время, поскольку связан с гормональным (стероидным) статусом (Н.И. Скидан и соавт., 1998).

Ткань предстательной железы реагирует на повышение ПРЛ изменением метаболизма тестостерона (В.А. Бондаренко и соавт., 1998).

Повышенное количество эстрогенов угнетает стероидогенную активность интерстициальной ткани яичек и вызывает регрессию семенных канальцев и семявыносящих путей. В физиологических условиях эстрадиол не влияет на сперматозооны. Но в условиях гиперэстрогемии угнетается функция сперматогенного эпителия в семенных канальцах (И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинецкая, 1977; А.И. Gladkova и соавт., 1989; А.И. Gladkova, П.Г. Морозов, 1991; А.И. Gladkova, 1998). При вторичном бесплодии, обусловленном воспалительным процессом, возможно избыточное связывание тестостерона, ввиду связывания эстрадиола и тестостерона одними и теми же белками, что снижает его биологическую активность (F. Subhan et al., 1995). Взаимодействие эстрадиола и тестостерона может происходить в органах и тканях-мишенях: в предстательной железе, семенных пузырьках, в придатке яичка в связи с конкуренцией за одни и те же рецепторные белки. Изменение соотношения половых стероидов свидетельствует о патологическом состоянии периферического звена репродуктивной системы. Но не найдено достоверных различий между содержанием тестостерона и эстрадиола в группах мужчин с азоо- и олигозооспермией (О. Greqoriou et al., 1996).

На фоне хронического простатита происходит повышение экскреции с мочой прегнандиола (метаболита прогестерона) и уровня прогестерона в плазме крови. Прогестерон тормозит связывание дегидротестостерона цитоплазматическими рецепторами органов-мишеней андрогенов.

Прогестерон подавляет половую активность и репродуктивную способность, будучи антагонистом тестостерона. При моделировании хронического простатита на кроликах установлено появление в крови прогестерона, который является исходным продуктом для биосинтеза андрогенов. Но при хронических воспалитель-

ных процессах стероидогенез останавливается на стадии прогестерона, а биосинтез тестикулярных гормонов – на стадии превращения прегнандиола в прогестерон, что позволяет предположить механизм угнетения, при хроническом простатите, конечного продукта биосинтеза андрогенов яичка – андростендиола (предшественника тестостерона) и тестостерона. (А. И. Гладкова и соавт., 1989; А.И. Гладкова, П.Г. Морозов, 1991; А.М. Yamamoto и соавт., 1995; А.И. Гладкова, 1998).

Нарушение функционального состояния клеток, продуцирующих в эякулят цитокины, является составляющей формирования экскреторно-токсического бесплодия у больных с хроническим абактериальным простатитом. Формирование патоспермии корреляционно связывают с продукцией $TGF-\beta_1$, VEGF и IL-17 ($p < 0,05$) и не зависит от уровня SLPI, IgA, TNF- α , IL-8, IL-6, IL-23 ($p > 0,05$) (Г.М. Дранник, И.И. Горпинченко и соавт., 2013).

32.2. Лечение экскреторно-токсического бесплодия

Общие рекомендации:

1. Исключают: курение, алкогольные напитки, бесконтрольный прием лекарств, несоблюдение режима труда и отдыха, переохлаждение и перегревание, чрезмерную длительную физическую работу, влияние вредных профессиональных факторов, ионизирующего излучения, токов высокой частоты, вибрацию, контакт с промышленным ядом, шум.
2. Рекомендуют: ежедневную утреннюю гимнастику, ходьбу, плавание.
3. Питание: регулярное, рекомендуют мясо животных, птиц, яйца, морскую рыбу, свежие устрицы (содержат Zn), моллюски, крабы, черная икра, осетровые рыбы, красная икра, сельдерей и трюфеля (улучшают кровообращение в области таза), растительное масло (витамин E), свежие овощи и фрукты, салаты, мед. Запрещают: острые блюда, приправы, копчености.
4. Половые акты: через 3–5 дней. Учитывают дни овуляции. Малофертильная сперма вызывает у женщин иммунное бесплодие, поэтому рекомендуется использовать презерватив, кроме дней овуляции.
5. Витаминотерапия: А, Е, Д, К, В₁, В₂.
6. Препараты для улучшения функции центральной нервной системы.

7. При депрессивных состояниях: адаптогены, антидепрессанты.
8. При раздражительности: седативные препараты.
9. Антитоксическое лечение для печени.
10. Биогенные стимуляторы.
11. Этиопатогенетическое лечение экскреторно-токсического бесплодия.

Лечение ЭТБ при хроническом простатите трехэтапное.

1 этап: 1–2 курса противовоспалительного лечения хронического воспаления предстательной железы, семенных пузырьков, семенного бугорка, уретры. Он включает в себя такие разделы:

1. Антибактериальная терапия.
2. Иммунокорректирующая терапия (препараты заместительной и иммуномодулирующей терапии, препараты тилорона, глутаксима, нуклеиновых кислот, иммуноглобулинов и т.п.).
3. Препараты, улучшающие дезинтоксикационную функцию печени.
4. Энзимотерапия (трипсин, химотрипсин, лидаза, рибонуклеаза, гиалуронидаза, вобэнзим и др.).
5. Цитомедины (например препараты Сампрост).
6. Гепатопротекторы (при соответствующих показаниях): фитопрепараты, препараты эссенциальных фосфолипидов.
7. Сосудистые препараты (артериотоники и венотоники (препараты каштана конского, померанца и др.).
8. Антимикотика (флуконазол, итраконазол и т.д.).
9. Уроантисептики (препараты с содержанием экстракта крапивы двудомной, клюквы и др.).
10. Фитопрепараты (карликовой пальмы, листья крапивы, африканской сливы, золотарника, тыквы, томатов и др.).
11. Препараты, содержащие цинк.
12. Препараты незаменимых аминокислот: аргинина; этилметилгидроксипиридина сукцинат, который представляет собой комбинацию прямого антиоксиданта эмоксипина и антигипоксанты янтарной кислоты.
13. Препараты для лечения и профилактики оксидантного стресса, что приводит к патоспермии. Оксидантный стресс вызван хроническими воспалительными процессами в предстательной железе, который ведет к повреждению структуры половых клеток, влияет на выработку

водит к фрагментации ДНК хромосом и инициирует апоптоз сперматозоидов. Рекомендуется использовать антиоксидантные комплексы, содержащие следующие компоненты: L-карнитин (минимальная рекомендуемая суточная концентрация 300 мг) – увеличивает количество и подвижность сперматозоидов, стимулирует их созревание, способствует уменьшению атипичных (патологических) форм. L-аргинин (минимальная рекомендуемая суточная концентрация 300 мг) влияет на морфологические и количественные показатели сперматозоидов, содержится в белках эякулята, стимулирует синтез тестостерона. Коэнзим Q10 (рекомендуемая суточная концентрация 15 мг) нейтрализует действие АФК, стимулирует сперматогенез, повышает подвижность сперматозоидов. Цинк (рекомендуемая суточная концентрация 25 мг) необходим для синтеза тестостерона, стимулирует сперматогенез. Фолиевая кислота (рекомендуемая суточная концентрация 500 мкг) влияет на объем эякулята и количество сперматозоидов, а также улучшает их морфологические показатели. Селен (рекомендуемая суточная концентрация 100 мкг) – важный микроэлемент для репродуктивной системы, поскольку он входит в состав селенопротеинов спермы и яичников, влияет на морфологические показатели сперматозоидов, стимулирует выработку спермы. Витамин Е (минимальная рекомендуемая суточная концентрация 100 мг) и витамин С (минимальная рекомендуемая суточная концентрация 100 мг) повышают количество и подвижность сперматозоидов, N-ацетил-L-цистеин (рекомендуемая суточная концентрация 50 мг) принимает непосредственное участие в спермиогенезе, стимулирует синтез эндогенного глутатиона. Глутатион (рекомендуемая суточная концентрация 50 мг) – важный гидрофильный антиоксидант и необходимый кофактор для антиоксидантных ферментов – глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы. Ликопин (рекомендуемая суточная концентрация 4 мг) обладает выраженным антиоксидантным действием, снижает активность противовоспалительных и аутоиммунных процессов в тканях простаты, влияет на морфологические показатели сперматозоидов.

14. Физиотерапевтическое лечение. Оно улучшает обменно-энергетические процессы в тканях гениталий. Необходимо только исключить действие УВЧ и УЗ на яички.

II этап: стимуляция сперматогенеза, улучшения качества сперматозоидов.

Разделы этого этапа:

1. Витаминотерапия.
2. Незаменимые аминокислоты.
3. Биостимуляторы, в том числе препараты плаценты.
4. Гормонредуцированная терапия.

При наличии олигозооспермии I–II степеней к лечению подключают комплекс для улучшения гормонопозеа и усиления метаболических функций печени. Гормонредуцированная терапия включает также анаболики или оротат калия. Показан положительный опыт использования препарата Тивортин при экскреторно-токсическом бесплодии, обусловленном хроническими воспалительными заболеваниями половых органов у мужчин (И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, 2014).

При экскреторно-токсическом бесплодии с олигозооспермией III–IV степеней назначают стимулирующую гормонотерапию андрогенами или гонадотропинами, короткими курсами.

III этап: санаторно-курортное лечение (парафин, озокерит, грязелечение, минеральные воды). Курорты Трускавца, Бердянска, Куяльника. По показаниям – III этап может быть вторым.

При лечении хронического простатита, осложненного ЭТБ, проводят весь комплекс индивидуально подобранных лечебных мероприятий: антибактериальное, противовоспалительное лечение, физиотерапевтические процедуры. На следующем этапе подбираются стимулирующие препараты, улучшающие общее количество и подвижность сперматозоидов. Минимальная продолжительность такого курса – 2,5 месяца, что обусловлено длительностью цикла сперматогенеза. Именно за такой срок происходит созревание сперматозоидов от клеток-предшественников до полноценных зрелых форм. Нередко для восстановления показателей спермограммы и наступления беременности требуется гораздо больше времени (до полугода и более). В этом случае с целью активации сперматогенеза (в зависимости от степени выраженности нарушений) подбирается стимулирующая терапия.

Не существует четких данных о связи уретрита и простатита с бесплодием у мужчин. Антибактериальная терапия часто приводит только к эрадикации микроорганизмов, не оказывая положительного влияния на воспалительный процесс. Она не может осуществить обратное развитие возможных функциональных дефектов и анатомических нарушений.

В большинстве случаев на момент постановки диагноза этиология острого уретрита неизвестна, поэтому назначается эмпирическая терапия в виде однократной дозы фторхинолонов, с последующим 2-недельным курсом лечения доксициклином. Лечение эффективно как при гонококковой, так и при сочетающейся с ней хламидийной/уреаплазменной инфекцией (J.N. Krieger, 1995). Антибактериальная терапия ХБП обеспечивает купирование симптоматики, эрадикацию микроорганизмов и снижение клеточных и гуморальных параметров воспаления в урогенитальных секретах (P. Schneede, P. Tenke, A.G. Hofstetter, 2003; A.J. Schaeffer, W. Weidner et al., 2003; R.B. Alexander, K.J. Probert et al., 2004; J.C. Nickel et al., 2004). Хотя антибактериальная терапия пациентов с ИДМПЖ может привести к улучшению качества эякулята, она не обязательно увеличит вероятность естественного зачатия (F.H. Comhaire, P.J. Rowe, T.M. Farley, 1986; W. Weidner, W. Krause, M. Ludwig, 1999). С пациентами, у которых выявлен или подозревается эпидидимит, вызванный *N. gonorrhoea* или *C. Trachomatis*, следует провести беседу о необходимости обследования и лечения полового партнера (A.J. Robinson et al., 1990).

33. ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ И МИКРОКАЛЬЦИНАТЫ ЯИЧЕК

Герминогенные опухоли, наиболее распространенные злокачественные опухоли яичка среди мужчин в возрасте 15–40 лет, встречаются приблизительно у 1% субфертильных мужчин. Распространенность герминогенных опухолей яичка (ГОЯ) варьирует среди этнических групп и между разными странами. Наибольшая заболеваемость отмечена среди белого населения и варьирует от 10 на 100 тыс. (например, в Дании и Норвегии), до 2 на 100 тыс. случаев (например, в Финляндии и странах Балтии). Обычно семинома и несеминозные опухоли развиваются из CIS, которые, если их не лечить, в дальнейшем прогрессируют в инвазивную герминогенную опухоль (N.E. Skakkebaek, 1978; H. Von der Maase, M. Rorth et al., 1986).

Наиболее убедительным доказательством снижения общего репродуктивного здоровья является рост заболеваемости герминогенными опухолями в странах Запада (R. Jacobsen, E. Bostofte et al., 2000). Почти во всех странах, где имеются раковые регистры, отмечено увеличение заболеваемости опухолями яичка (E. Huyghe, T. Matsuda, P. Thonneau, 2003). И крипторхизм, и гипоспадия ассоциированы с высоким риском развития ГОЯ; у мужчин с раком яичка крипторхизм и гипоспадия в анамнезе отмечаются более часто.

У пациентов с дисгенезией гонад также повышен риск развития герминогенных опухолей во взрослом возрасте. Эти опухоли развиваются из предопухолевых гоноцитов или клеток CIS (A. Giwercman, J. Muller, N.E. Skakkebaek, 1991). Тестикулярный

микролитиаз, определенный на УЗИ, ассоциирован и с герминогенными опухолями, и с CIS яичек.

У мужчин с ГОЯ качество эякулята снижается еще до того, как диагностируется опухоль (P.M. Petersen et al., 1999). Орхидэктомия увеличивает риск азооспермии у мужчин, сперматозоиды у которых обнаруживались до удаления яичка, пораженного опухолью. Поэтому необходимо производить криоконсервацию сперматозоидов до выполнения операции (см. разд. 14. Криоконсервация сперматозоидов). Лечение ГОЯ также может привести к дополнительным нарушениям качества эякулята (J. Eberhard, O. Stahl et al., 2004).

Вдобавок к нарушениям сперматогенеза у пациентов с ГОЯ отмечается дисфункция клеток Лейдига, причем и в контралатеральном яичке (P.H. Willemse et al., 1983). Поэтому у мужчин, получавших лечение по поводу ГОЯ, может быть повышен риск гипогонадизма. Наличие данных об уровнях тестостерона, ГСПГ, ЛГ и эстрадиола до начала лечения может помочь предвидеть развитие гипогонадизма после завершения лечения. Мужчинам, у которых наряду с ГОЯ отмечается низкий уровень андрогенов, показано длительное наблюдение, так как у них повышен риск развития гипогонадизма в связи с возрастным снижением уровня тестостерона (C. Nord, T. Bjoro, D. Ellingsen et al., 2003). Риск развития гипогонадизма наиболее высок у тех мужчин с ГОЯ, которым было проведено более 3 курсов химиотерапии и/или облучение ретроперитонеальных лимфатических узлов. Риск развития гипогонадизма наиболее выражен в течение 6–12 мес. после лечения. Показано, что функция клеток Лейдига может улучшаться после 2-летнего периода наблюдения, поэтому обоснованным будет назначение заместительной андрогенотерапии до тех пор, пока у пациента имеются признаки андрогенодефицита (J. Eberhard, O. Stehl et al., 2008). У мужчин с ГОЯ повышен риск снижения либидо и развития эректильной дисфункции (J. Eberhard, O. Stehl et al., 2009).

34. ТЕСТИКУЛЯРНЫЙ МИКРОЛИТИАЗ

При УЗИ у 0,6–9% мужчин обнаруживаются микрокальцинаты в паренхиме яичка (B.L. Parra, D.D. Venable, E. Gonzale, J.A. Eastham, 1996; A.C. Peterson et al., 2001; S. Von Eckardstein et al., 2001). Однако истинная распространенность микрокальцификации в общей популяции неизвестна, предполагается, что она встречается довольно редко. Тем не менее ультразвуковые признаки тестикулярного микролитиаза (ТМ) часто обнаруживаются у мужчин с ГОЯ, крипторхизмом, дисгенезией гонад, бесплодием, перекрутом яичек и их атрофией, синдромом Клайнфельтера, гипогонадизмом, ложным мужским гермафродитизмом, варикоцеле, кистами придатка яичка, легочным микролитиазом и неходжкинской лимфомой. Микролиты обнаруживаются чаще при использовании высокочастотных ультразвуковых датчиков (F.H. Pierik, G.R. Dohle et al., 1999). Взаимосвязь ТМ и мужского бесплодия неясна, но, возможно, определяется дисгенезией яичек, дегенерацией клеток, находящихся внутри закупоренных семенных канальцев и безуспешным фагоцитозом детрита клеток Сертоли. В последующем на этой основе развивается ТМ.

ТМ – состояние, ассоциированное с высоким риском развития опухолей. Сообщается, что встречаемость ТМ среди мужчин с ГОЯ составляет 6–46% (A. Giwercman, J. Muller, N.E. Skakkebaek, 1991; M. Derogee, R.F. Bevers et al., 2001; F.N. Miller, P.S. Sidhu, 2002); таким образом, ТМ следует рассматривать как предопухолевые изменения. При биопсии яичка у мужчин с ТМ чаще обнаруживаются очаги CIS, особенно в случаях двустороннего микролитиаза (C.A. De Gouveia Brazao, F.H. Pierik et al., 2004). И хотя ТМ

чаще обнаруживается у мужчин с доброкачественными заболеваниями яичка, сам по себе микролитиаз не злокачественен.

Дальнейшие исследования взаимосвязи ТМ и CIS потребуют выполнения биопсий яичка у большой группы мужчин без признаков ГОЯ. Тем не менее доступные данные показывают, что мужчинам с ТМ, обнаруженным с помощью УЗИ, и имеющим высокий риск развития ГОЯ, следует предлагать биопсию яичка для выявления CIS. Высокий риск развития ГОЯ имеется у мужчин с бесплодием и двусторонним ТМ, атрофией яичек, крипторхизмом и наличием в анамнезе ГОЯ и контралатерального ТМ (N.J. Van Casteren, L.H. Looijenga, G.R. Dohle, 2009).

Пациентов, у которых выявлен ТМ, очень важно обучить навыкам самообследования, так как это поможет раннему выявлению ГОЯ.

Нужно предлагать биопсию яичка мужчинам с ТМ, которые входят в одну из групп высокого риска: бесплодие и двусторонний ТМ, опухоль яичка, атрофия яичек, крипторхизм, наличие ГОЯ в анамнезе и ТМ на контралатеральной стороне (N.J. Van Casteren, L.H. Looijenga, G.R. Dohle, 2009).

При обнаружении или подозрении на опухолевые очаги при физикальном обследовании или УЗИ у пациентов с ТМ и ассоциированными поражениями следует выполнять биопсию яичка или орхидэктомию. У мужчин с изолированным ТМ без сопутствующих факторов риска (бесплодие, крипторхизм, рак яичка, атрофия яичек) выполнение таких процедур, как биопсия яичка, регулярные УЗИ яичек или рутинное определение опухолевых маркеров, КТ малого таза и брюшной полости, не обосновано (K. Thomas, S.J. Wood et al., 2000).

У мужчин с ГОЯ повышен риск развития гипогонадизма и сексуальной дисфункции, в связи с чем необходимо оставлять их под наблюдением врача (J. Eberhard, O. Stehl et al., 2008; J. Eberhard, O. Stehl et al., 2009).

35. НАРУШЕНИЯ ЭЯКУЛЯЦИИ

Нарушения эякуляции – это гетерогенная группа заболеваний, являющихся одной из возможных причин мужского бесплодия, в основе которых могут быть как органические, так и психологические нарушения.

Анэякуляция – полное отсутствие как антеградной, так и ретроградной эякуляции. Анэякуляция является следствием нарушения эмиссии эякулята из семенных пузырьков, предстательной железы и семявыбрасывающих протоков в уретру. Истинная анэякуляция обычно ассоциирована с нормальным чувством оргазма. Иногда (например, при повреждении спинного мозга) ощущения оргазма снижаются или отсутствуют. Истинная анэякуляция всегда связана с дисфункцией центральной нервной системы или токсическим влиянием лекарственных препаратов (R. Wang, M. Monga, W.J.G. Hellstrom, 1996).

Аноргазмия – это невозможность достижения оргазма. Аноргазмия может служить причиной анэякуляции. Аноргазмия часто носит первичный характер и обычно является результатом действия психологических факторов. Некоторые пациенты сообщают о спорадических оргазмах, которые возникают при ночных поллюциях или эякуляциях, вызванных сильными эмоциональными переживаниями, не связанными с сексуальной активностью (J.P. Pryor, 1997).

При отсроченной эякуляции для достижения оргазма и эякуляции требуется избыточная сексуальная стимуляция (J. Buvat, 1984). Отсроченную эякуляцию можно рассматривать как легкую форму аноргазмии; оба состояния могут обнаруживаться независимо у одного пациента. Причины отсроченной эякуляции мо-

гут носить психологический или органический характер (повреждение спинного мозга (J.P. Pryor, 1997), ятрогенное повреждение иннервации полового члена (D. Yachia, 1994). Также встречаются случаи отсроченной эякуляции фармакологического характера, связанные с применением психотропных и антигипертензивных средств (L. Rudkin, M.J. Taylor, K. Hawton, 2004).

Ретроградная эякуляция – полное, иногда частичное отсутствие антеградной эякуляции в результате обратного заброса спермы в мочевой пузырь через его шейку.

Пациенты испытывают нормальный или сниженной степени оргазм. Частичная антеградная эякуляция должна дифференцироваться от выделения секрета бульбоуретральных желез. Причины ретроградной эякуляции подразделяются на группы: нейрогенного характера, связанные с действием фармакологических средств, заболеваниями мочеиспускательного канала или несостоятельностью шейки мочевого пузыря (табл. 15).

Астеническая эякуляция, или частичная эякуляторная несостоятельность («эякуляторное желе») (L. Rudkin, M.J. Taylor, K. Hawton, 2004), характеризуется нарушением пропульсивной фазы эякуляции, без нарушения ее выделительной фазы. Выраженность оргазма редуцирована, типичные ритмические сокращения, ас-

Таблица 15

Этиология ретроградной эякуляции

Нейрогенная	Фармакологические средства
Повреждение спинного мозга	Антигипертензивные препараты
Повреждение «конского хвоста»	Антагонисты альфа1-адренорецепторов
Рассеянный склероз	Антипсихотические препараты
Автономная нейропатия (ювенильный диабет)	Антидепрессанты
Забрюшинная лимфаденэктомия	
Симпатэктомия	
Операции на толстой кишке	
Патология мочеиспускательного канала	Несостоятельность шейки мочевого пузыря
Эктопическое уретероцеле	Врожденный дефект / дисфункция шейки
Стриктура уретры	Экстрофия мочевого пузыря
Клапан уретры или гиперплазия семенного бугорка	Резекция мочевого пузыря
Врожденный дефицит бета-гидроксилазы допамина	Простатэктомия

социированные с эякуляцией, отсутствуют, но могут отмечаться при уретральной обструкции. Астеническая эякуляция связана с нейрогенными причинами или с патологией мочеиспускательного канала (см. табл. 15). При астенической эякуляции качество эякулята обычно не изменяется.

Преждевременная эякуляция – неспособность контролировать наступление оргазма и эякуляции на протяжении «достаточного» периода времени после начала полового акта. Считается, что не существует четкой нормы продолжительности полового акта, пациенты завершают его за несколько фрикций или даже до введения полового члена во влагалище. Преждевременная эякуляция может быть органической (например, связанная с простатитом) или психогенной, первичной или приобретенной, партнерзависимой или неселективной, может сочетаться или не сочетаться с эректильной дисфункцией. Преждевременная эякуляция при интравагинальной эякуляции не влияет на фертильность. Для более подробного обсуждения данной темы советуем обратиться к Клиническим рекомендациям EAU (разд. Мужские сексуальные дисфункции).

Болезненная эякуляция, как правило, приобретенное состояние, часто сочетающееся с симптомами дизурии (нижних мочевых путей) (G. Vallancien, M. Emberton, N. Harving, R.J. van Moorselaar, 2003). Она характеризуется болевыми ощущениями в промежности, уретре, наружном отверстии мочеиспускательного канала (J. Hermabessiere, J. Bouquet de la Joliniere, J. Buvat, 1984), иногда является причиной сексуальной дисфункции. Это состояние может быть вызвано обструкцией семявыбрасывающего протока, всеми формами хронического простатита / СХТБ, уретритом, уретроцеле, действием антидепрессантов и психологическими проблемами.

Рекомендуется диагностическое обследование, включающее следующий перечень мероприятий.

Анамнез. Необходимо тщательно опросить пациента о наличии у него диабета, нейропатии, травм, урогенитальных инфекций, а также о предшествующих хирургических вмешательствах и медикаментозной терапии. Особое внимание нужно уделять характеристикам мочеиспускания и эякуляции (наличие ночных поллюций, возможность эякуляции в определенных обстоятельствах, первичный или приобретенный характер расстройств). Нужно также провести изучение психосексуального статуса пациента (образование, уровень интеллекта, предшествующие психологические травмы и аффективные реакции в анамнезе, психотерапия в анамнезе).

Физикальный осмотр. Проводится осмотр гениталий, ректальное обследование, включая оценку состояния предстательной железы, бульбокавернозного рефлекса и тонуса анального сфинктера. Минимальное неврологическое обследование включает:

- оценку чувствительности кожи мошонки, яичек и промежности;
- исследование кремастерного и абдоминального кожного рефлексов;
- оценку сухожильных и подошвенных рефлексов.

Постэякуляторный анализ мочи. Постэякуляторный анализ мочи используется для выявления полной или частичной ретроградной эякуляции.

Микробиологическое обследование. Первоначально средняя порция мочи, секрет предстательной железы и/или моча после массажа предстательной железы подвергаются культивированию для подтверждения инфекции предстательной железы. В случае повышения количества лейкоцитов в эякуляте проводится бактериологическое исследование (I.A. Abdel-Hamid, E.A. El Nagggar, A.H. El Gilany, 2001).

Дополнительные методы диагностики. Данный вариант обследования включает:

- нейрофизиологические тесты (ответ на возбуждение бульбокавернозных тел и вызванный соматосенсорный потенциал дорзального нерва);
- тест на автономную нейропатию;
- психосексуальную оценку;
- видеоцистометрию;
- цистоскопию;
- трансректальную ультрасонографию;
- урофлоуметрию;
- вибростимуляцию полового члена.

Лечение бесплодия, вызванного нарушениями эякуляции, редко носит этиотропный характер. Терапия обычно включает использование эякулята пациента во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ). Для выбора лечебной тактики обращают внимание на следующие моменты:

- возраст пациента и его партнерши;
- психологические проблемы пациента и его партнерши;
- готовность пары к ВРТ и информированное согласие на использование различных репродуктивных методик;
- наличие сопутствующих заболеваний;

При возможности необходимо прекратить любое фармакологическое лечение, которое влияет на эякуляторную функцию. При терапии антидепрессантами можно назначить тамсулозин (P. Perimenis et al., 2001). Необходимо проводить лечение урогенитальных инфекций (например, в случаях болезненной эякуляции) (I.A. Abdel-Hamid, E.A. El Nagggar, A.H. El Gilany, 2001). При преждевременной эякуляции, которая проявляется в зависимости от уровня серотонина, можно назначить селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (K. Demyttenaere, R. Huygens, 2002). Необходимо провести коррекцию любой имеющейся патологии мочеиспускательного канала или метаболических расстройств (например, сахарного диабета). Эффект психотерапии обычно не выражен.

При преждевременной эякуляции применяются местные анестезирующие агенты, которые удлиняют время достижения интравагинальной эякуляции или используются СИОЗС (например, пароксетин, сертралин, флуоксетин), поведенческая психотерапия.

При отсутствии спинальной патологии, деформаций и аномалий уретры, а также медикаментозной причины ретроградной эякуляции терапия должна быть направлена на стимуляцию антеградной эякуляции. В качестве альтернативы пациент может поддерживать нормальную (антеградную) эякуляцию при наполненном мочевом пузыре, когда шейка мочевого пузыря в достаточной степени закрыта (J.P. Crich, A.M. Jequier, 1978).

Медикаментозная терапия ретроградной эякуляции:

- Эфедрина сульфат, 10–15 мг 4 раза в день (I. Gilja et al., 1994);
- Мидодрин, 5 мг 3 раза в день (D. Jonas, P. Linzbach, W. Weber, 1979);
- Бромфенирамина малеат, 8 мг 2 раза в день (W.B. Schill, 1990);
- Имипрамин, 25–75 мг 3 раза в день (M.E. Brooks, M. Berezin, Z. Braf 1980);
- Дезипрамин, 50 мг каждый 2-й день (W.F. Hendry, 1998).

Использование небольшой порции посторгазмической мочи для ВРТ рекомендуется, если:

- медикаментозная терапия неэффективна или непереносима;
- у пациента имеется повреждение спинного мозга;
- лекарственная терапия, индуцирующая ретроградную эякуляцию, не может быть отменена.

Получение эякулята нужно совмещать по времени с овуляци-

лярность должна быть в пределах 200–300 мосмоль/кг. Пациента просят вступить в половой акт или мастурбировать с целью получения эякулята. В течение 10 мин. после эякуляции пациент должен помочиться. Мочу центрифугируют и полученную суспензию переносят в 0,5 мл среды Тироде или Хэма F-10. Сразу же после этого производят внутриматочную инсеминацию (W.B. Schill, 1986). Также можно катетеризировать мочевого пузыря и инстиллировать в него 10–50 мл среды Тироде или Хэма F-10. Пациент должен эякулировать, после чего сразу же проводится повторная катетеризация для получения сперматозоидов. Этот вид лечения минимизирует контакт между сперматозоидами и мочой (R.S. Hotchkiss, A.B. Pinto, S. Kleegman, 1954). Если качество эякулята недостаточное (низкое) для успеха внутриматочной инсеминации, требуется использование программ ЭКО (например, ИКСИ) со свежими или криоконсервированными сперматозоидами.

Медикаментозное лечение и психотерапия анэякуляции, вызванной нейропатией или предшествующим оперативным вмешательством (лимфаденэктомия), не всегда бывают эффективными. Во всех этих случаях, а также у мужчин с поражением спинного мозга, 1-й линией терапии является вибростимуляция (например, аппликация вибратора на половой член).

При анэякуляции вибростимуляция вызывает эякуляторный рефлекс (G.S. Brindley, 1981), который возможен только при интактном пояснично-крестцовом сегменте спинного мозга. Наилучший ответ на вибростимуляцию отмечен среди больных с полным поражением спинного мозга и повреждениях выше сегментов ThX. Однажды оценив безопасность и эффективность вибростимуляции полового члена, пациенты в дальнейшем могут самостоятельно проводить эту процедуру дома. Интравагинальное введение эякулята шприцем объемом 10 мл может быть выполнено в день овуляции. Если качество эякулята низкое или эякуляция имеет ретроградный характер, пара может воспользоваться программой ЭКО. Если вибростимуляция неэффективна, то методом выбора в лечении становится электростимуляция эякуляции (S. Elliott, P.A. Rainsbury, 1994). Под электростимуляцией эякуляции подразумевается раздражение электрическим током перипростатических нервов, которые не зависят от целостности центральной рефлекторной дуги, посредством датчика-зонда, введенного через прямую кишку. За исключением случаев полного повреждения спинного мозга, пациентам для адекватной электростимуляции требуется проведение анестезии. У 90% пациентов электростимуляция при-

водит к эякуляции, которая в трети случаев носит ретроградный характер.

Качество эякулята обычно низкое, большинство пар нуждаются в проведении программы ЭКО (J. Denil, M.A. Kuczyk et al., 1996). При неэффективности или невозможности применения трансректальной электростимуляции эякуляции сперматозоиды могут быть выделены из семявыносящего протока путем аспирации (M.D. Waldinger, 2002) (см. разд. 5. Обструктивная азооспермия) или из смывов из просвета семявыносящего тракта (E. Janikowicz, W. Drozdowski, J. Pogumirski, 2001). Если эякулят получить не удастся, имеется эпидидимальная обструкция или тестикулярная недостаточность, методом выбора является проведение TESE (I.A. Abdel-Hamid, E.A. El Naggar, A.H. El Gilany, 2001; C.A. Maurer, K. Z'Graggen et al., 2001). Анэякуляция вследствие операций по поводу опухоли яичка или рака прямой кишки может быть предотвращена выполнением односторонней лимфаденэктомии или применением нервосберегающих методик (C.A. Maurer, K. Z'Graggen et al., 2001).

Расстройства эякуляции с высокой эффективностью лечатся применением разнообразных лекарственных препаратов и методов физической стимуляции.

Этиотропную терапию эякуляторных нарушений следует проводить до сбора эякулята и применения ВРТ. Преждевременная эякуляция хорошо купируется использованием анестезирующих кремов или СИОЗС (M.D. Waldinger, 2002).

У мужчин с повреждением спинного мозга наиболее эффективными методами достижения эякуляции являются вибростимуляция полового члена и трансректальная электростимуляция перипростатических нервных сплетений.

36. КРИОКОНСЕРВАЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ (ЭЯКУЛЯТА)

Криоконсервация – это хранение биологических материалов при температуре близкой к абсолютному нулю (например, -80 или -196 °С (температура кипения жидкого азота)), при которой биохимические процессы клеточного метаболизма замедляются или прекращаются. При температуре -196 °С прерываются биохимические реакции, которые лежат в основе гибели клетки.

Криоконсервация впервые была применена ветеринарами в 1940-х гг., адаптирована для хранения человеческого эякулята (сперматозоидов) в 1950-х гг. Первая беременность, наступившая от эякулята после криоконсервации, описана в 1954 г. (R.G. Bunge, W.C. Keettel, J.K. Sherman, 1954). В репродуктивной медицине подвергать криоконсервации можно следующие ткани: семенная жидкость (эякулят), ткань яичка или яичников и эмбрионы на ранних стадиях развития.

Эякулят принимают на хранение во многих клиниках по следующим показаниям:

- Перед потенциально стерилизующей химиотерапией (K. Saito, K. Suzuki et al., 2005) или лучевой терапией по поводу злокачественных опухолей и неопухолевых заболеваний.
- Перед предстоящей операцией, после которой возможно резкое снижение фертильности мужчины (например, при операциях на шейке мочевого пузыря у молодых мужчин или удалении яичка у мужчин при опухоли).
- Для мужчин с прогрессирующим снижением качества эякулята в результате заболеваний, ассоциированных с риском

мы гипофиза, краниофарингеомы, синдром «пустого турецкого седла», хронические нефропатии, неконтролируемый сахарный диабет, рассеянный склероз).

- Для мужчин с параплегией, когда эякулят получен с помощью трансректальной электростимуляции.
- Для мужчин с психогенной анэякуляцией, после получения сперматозоидов с помощью электростимуляции эякуляции или с использованием хирургических процедур по выделению сперматозоидов.
- После терапии гонадотропином у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом в случае успешной индукции сперматогенеза.
- Для мужчин с НОА шанс выделить сперматозоиды с использованием техники TESE составляет приблизительно 60–70%; криоконсервация может быть использована для выделения сперматозоидов для ИКСИ в количестве, позволяющем избежать дополнительной индукции суперовуляции у партнерши. Криоконсервация также применяется во избежание повторных процедур по выделению сперматозоидов в будущем.
- При любой ситуации, когда сперматозоиды получены с использованием хирургических процедур по их выделению (например, из-за неудач восстановительной операции после вазэктомии или в некоторых случаях эпидидимальной обструкции, не устранимой хирургическим путем).
- Криоконсервация и 3–6 мес. карантинного периода при хранении донорского эякулята снижают риск передачи инфекций; в большинстве стран свежий эякулят уже не используется.

Замораживание и размораживание. Техники криоконсервации, используемые в настоящее время, не полностью оптимальны, так как и при криоконсервации, и в процессе хранения отмечается повреждение клеток. Наибольшие повреждения наблюдаются при замораживании и размораживании. Основная причина повреждения в процессе заморозки – формирующиеся кристаллы льда и клеточная дегидратация, приводящие к разрыву клеточных мембран и внутриклеточных органелл. Морфология, подвижность и жизнеспособность сперматозоидов значительно снижаются после размораживания. Криоконсервация также повышает риск повреждения ДНК сперматозоидов (H.A. Askari, J.H. Check, N. Peymer, A. Bollendorf, 1994; E.T. Donnelly, N. McClure, S.E. Lewis,

C. Legare, P. Leclerc, R. Sullivan, 2006). Кроме этого, повреждения могут быть вызваны контаминацией образцов микроорганизмами и высокой концентрацией свободных радикалов кислорода (K.D. Smith, E. Steinberger, 1973; A. Agarwal, S.T. M.aid, 2005). С целью редуцирования процесса формирования кристаллов льда, до заморозки добавляется специальный раствор для криоконсервации. Различные растворы для криоконсервации доступны в продаже, большинство из них содержат различные пропорции глицерола и альбумина. После замораживания материал погружают в жидкий азот.

С целью снижения риска повреждения клеток при замораживании и размораживании разработан ряд методик:

- быстрый метод (J.K. Sherman, R.G. Bunge, 1953; V.I. Grischenko, A.V. Dunaevskaya, V.I. Babenko, 2003): в течение 10 мин. образцы предварительно держатся в парах жидкого азота, до их непосредственного погружения в жидкий азот;
- медленный метод (Y. Sawada, D. Ackerman, S.J. Behrman, 1967): постепенное замораживание в паровой фазе жидкого азота в течение 40 мин.;
- программное (автоматическое, аппаратное) замораживание путем снижения температуры со скоростью 1–10 °C/мин.

Выбор методики определяется возможностями лаборатории. Независимо от методики замораживания следует проводить контрольный анализ донорского эякулята после его размораживания, регулярно применять программы по контролю за качеством.

С увеличением длительности хранения и повторными замораживаниями и размораживаниями уменьшается вероятность жизнеспособности сперматозоидов. Максимальная длительность хранения живых сперматозоидов неизвестна. Большинство лабораторий и регулирующих органов устанавливают лимит длительности хранения не более 10 лет (M.A. Henry et al., 1993); однако иногда требуется более длительное хранение (например, для 17-летнего мужчины, у которого перед проведением химиотерапии по поводу герминогенной опухоли был взят эякулят для хранения).

Криоконсервация небольшого количества эякулята. Стандартная криоконсервация в полипропиленовых соломинках – эффективный способ хранения большого объема эякулята (например, в программах донорского оплодотворения). В то же время при microTESE получают совсем небольшое количество сперматозоидов, поэтому выбор делается между замораживанием собственно ткани яичка с последующим выделением сперматозоидов пос-

сперматозоидов. Если эякулят замораживается в соломинках, то после размораживания сперматозоиды в нем обнаруживаются с трудом.

После хирургической экстракции сперматозоидов более эффективна их заморозка в форме шариков (микрофер) (G.,Bahadur, K.L.Ling et al., 2002) или в микроконтейнере (J. Hallak, B.N. Hendin, A.J. Thomas, A. Agarwal, 1998).

Тестирование на инфекции и превентивный анализ. Наиболее широко используется хранение эякулята в полипропиленовой соломинке. Большое число соломинок хранятся в контейнерах и погружаются в резервуар с жидким азотом. Микробиологическая контаминация резервуара с жидким азотом приводит к контаминации всех соломинок. Наиболее распространенной мерой предосторожности является взятие материала для хранения только у пациента, которому был проведен бактериальный анализ эякулята и подтверждена его стерильность. Донорские образцы следует тестировать на вирусы (гепатита В и С, ВИЧ) и ИППП (С. trachomatis, гонорея, сифилис). До получения результатов микробиологических анализов образцы должны храниться в индивидуальных карантинных емкостях (G.N. Clarke, 1999). Некоторые лаборатории используют дополнительные меры предосторожности в виде двойного обертывания соломинок перед заморозкой. Этот дорогостоящий вариант может влиять на процесс замораживания и таким образом снижает качество эякулята после размораживания. Некоторые центры выполняют анализ на цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ), в результате ЦМВ-отрицательные и ЦМВ-положительные образцы хранятся отдельно.

Заслуживают внимания и этические аспекты по хранению гепатит- или ВИЧ-положительных образцов мужчин, сдавших эякулят до начала химиотерапии по поводу злокачественных опухолей. Очень небольшое количество клиник имеют возможность хранить ВИЧ-положительные образцы. Тем не менее успехи противовирусной терапии увеличивают число ВИЧ-положительных мужчин, которые хотят сохранить сперму. Нужно отметить, что передача ВИЧ детям при использовании ВИЧ-положительного эякулята снизилась до 5%, благодаря технике «отмывания» сперматозоидов перед ЭКО.

Меры безопасности, применяемые для предотвращения потери сохраняемого материала. Любая лаборатория, которая занимается длительным хранением человеческого биологического материала, должна иметь возможность проводить мероприятия,

дения емкостей для хранения. Это особенно важно для хранения эякулята пациентов, который был взят до начала стерилизующей химиотерапии, так как у таких больных в последующем невозможно будет вновь получить эякулят прежнего качества.

Степень предосторожности зависит от оснащенности и ресурсов лаборатории, при возможности следует соблюдать следующие меры безопасности:

- все используемые для хранения емкости необходимо оснастить системой оповещения, которая активируется при повышении температуры или утечке жидкого азота;
- система оповещения персонала в лаборатории должна функционировать 24 ч в сутки 365 дней в году;
- идеально, если имеются запасные контейнеры для хранения, в которые можно будет переместить образцы при повреждении прежней емкости.

«Сиротские» (орфанные) образцы. При злокачественных новообразованиях и при некоторых других заболеваниях могут пройти годы, прежде чем понадобится сохраненный материал. В течение этого времени владельцы образцов могут исчезнуть или умереть, и в дальнейшем с хранящимися «сиротскими» образцами они никак не соприкасаются. Обязанности лаборатории и законных владельцев таких материалов могут создавать немалые проблемы. Наилучшим вариантом следует считать инструкции владельца, в которых указывается, сколько должен храниться материал и что с ним делать в случае смерти владельца или при его исчезновении из поля зрения. В некоторых странах от владельцев требуют подписания инструкций-соглашений. Варианты использования образцов владельца определяются законами страны, возможностями их присвоения во всех возможных ситуациях; они включают:

- указание на то, что данный образец должен быть уничтожен;
- использование данного образца женой или партнером;
- использование данного образца в исследовательских целях;
- дар данного образца для помощи другой бесплодной паре.

Биологические аспекты. Криоконсервация ухудшает качество эякулята. После разморозки образца подвижность (M. O'Connell, N. McClure, S.E. Lewis, 2002) и морфология (D.M. Woolley, D.W. Richardson, 1978; P.F. Watson, 1995) ухудшаются, включая митохондриальные акросомальные повреждения и повреждения хвоста сперматозоидов (E.T. Donnelly, N. McClure, S.E. Lewis, 2001). После разморозки у 31% сперматозоидов снижается подвижность, у 36% – митохондриальная активность, морфологичес-

кое разрушение наступает в 37% случаев (V.I. Grischenko, A.V. Dunaevskaya, V.I. Babenko, 2003). Подвижность лучше всего коррелирует со способностью размороженного образца к ЭКО. Дальнейшее улучшение метода может достигаться путем селекции субпопуляции сперматозоидов с наилучшей подвижностью и целостностью ДНК, замораживанием этих сперматозоидов в составе семенной плазмы (G.,Bahadur, K.L.Ling et al., 2002).

Целью криоконсервации эякулята является последующее его использование во ВРТ.

Методы криоконсервации не оптимальны, дальнейшая работа должна быть направлена на улучшение деятельности банков спермы в этом направлении.

Криоконсервацию эякулята следует выполнять мужчинам с запланированным проведением химиотерапии, лучевой терапии или оперативных вмешательств, которые могут влиять на сперматогенез и стать причиной нарушений эякуляции. Если криоконсервация недоступна в клинике пребывания, пациентам следует рекомендовать обратиться или передать материал в ближайший центр криоконсервации до начала терапии.

При криоконсервации в договор/информированное согласие необходимо включать пожелания пациента о судьбе образца, если мужчина погибнет или исчезнет из поля зрения.

Необходимо соблюдать меры предосторожности в отношении риска передачи вирусных ИППП или других инфекций через криоконсервированный материал от донора к реципиенту и предотвращать контаминацию хранимых образцов. Эти меры предосторожности включают тестирование пациента и использование быстрого тестирования и карантина образцов, пока не будут известны результаты тестов. Образцы от гепатит-, ВИЧ-положительных мужчин не следует хранить в том же контейнере, что и образцы от мужчин, у которых результаты тестов отрицательные.

37. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН

Лечение больных бесплодием целесообразно проводить в три этапа (В.В. Михайличенко, 1987; А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко, 1997; В.В. Агаджанян и соавт., 1998; В.П. Александров и соавт., 1998; А.Д. Бородин и соавт., 1998; И.И. Горпинченко и соавт., 1998; В.В. Чеботарев, 1998; А.А. Николаев и соавт., 1999; Е.В. Лужицкий, 2000; И.И. Горпинченко, В.Г. Мигов, 2012).

На 1-м этапе лечения бесплодия:

- купирование воспалительного процесса с учетом возбудителя и антибиотикограммы секрета предстательной железы или эякулята;
- дезинтоксикационная и антигистаминная терапия.

После купирования воспалительного процесса, вне стадии обострения, через день проводится массаж предстательной железы № 10.

Коррекция функции желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы:

- мезим-форте;
- фестал;
- витамины группы В;
- спазмолитики;
- желчегонные;
- гепатопротекторы;
- профилактика дисбактериоза – линекс, леворин, бактериофаг (33,0 мл х 3 р. в день за 1,5 часа до еды в течение 10 дней).

Для системной энзимотерапии, под контролем крови:

- вобэнзим (3 – 5 драже, в зависимости от массы тела, 3 раза в день);

- или флогэнзим (2 драже х 3 р.) за 30 минут до еды.

На 2-м этапе лечения: коррекция иммунного и эндокринного статуса:

- препараты, оказывающие влияние на неспецифическую резистентность организма (экстракт алоэ, ФиБС, иммунал и др.);
- продукты пчеловодства (прополис, маточное молочко пчел – апилак).

В зависимости от данных иммунограммы: препараты, воздействующие на Т-клеточное звено иммунитета, путем нормализации числа Т-лимфоцитов, их популяций и соотношения с В-лимфоцитами – тималин, тимоген.

Препараты, воздействующие на В-клеточное звено иммунитета, путем регуляции количества В-лимфоцитов и иммуноглобулинов – спленин.

Воздействие на фагоцитарную активность – пирогенал и на интерфероновый статус – циклоферон в различных модификациях.

37.1. Коррекция гормонального статуса

После этиотропного лечения воспалительного процесса обследуют и нормализуют гормональный статус. Общие принципы лечения гипогонадизма разработаны на основании исследования концентрации как гонадотропных, так и половых гормонов с учетом содержания гормонов коры надпочечников и щитовидной железы (Е.Б. Мазо и соавт., 1989; O. Grigoriou и соавт., 1996):

- I. При первичном гипогонадизме, если резервы эндокриноцитов сохранены: у взрослых рекомендована гормональная терапия малыми дозами андрогенов и гонадотропных гормонов; при отрицательной хориогониновой пробе – заместительная терапия андрогенами.
- II. При вторичном (гипогонадотропном) гипогонадизме: стимулирующая терапия гонадотропными гормонами.

В гормональной коррекции важно учитывать соотношение прогестин / андрогены (D.J. Handelsman и соавт., 1996).

При коррелятивных формах гипогонадизма лечение начинается с терапии основного заболевания. Эффективность гормонотерапии зависит от состояния яичек к началу лечения, поэтому олигозооспермия III–IV ст. требует контроля резервной функции яичек при лечении гормонами. Противопоказан метилтестостерон ввиду особенностей метаболизма в печени (M. Yamamoto и соавт., 1995; Л.П. Имшинецкая, 1998).

37.2. Лечение препаратами, стимулирующими ФСГ, ЛГ и тестостерон

Применение препаратов, стимулирующих ФСГ, ЛГ и тестостерон, способствует улучшению качества спермы (R.C. Martin-Du Pan и соавт., 1995).

При экспериментальном простатите введение пролактина увеличивает соотношение тестостерон/дегидротестостерон за счет накопления тестостерона. При этом пролактин угнетает активность 5- α -редуктазы. Поскольку активным метаболитом-андрогеном для сперматогенеза является 5- α -дегидротестостерон, повышение содержания пролактина может стать одним из звеньев патогенеза экскреторно-токсического бесплодия (H. Fuse и соавт., 1996).

Лечение тестостероном обосновано в случаях, когда его содержание в плазме крови ниже 12 нмоль/л (N – 12–40 нмоль/л) с суточными колебаниями до 30% (О.Б. Лоран и соавт., 1999). Отмечено положительное влияние стероидной терапии при экскреторно-токсическом бесплодии с наличием антиспермальных антител (K.K. Sharma и соавт., 1995; H. Fuse и соавт., 1996). Клинический эффект андриола обусловлен не только посттесткулярным влиянием на созревание сперматозоонов и на стимуляцию функции дополнительных половых желез, но и возможным положительным влиянием на функцию андрогенорецепторов (Г.В. Тер-Аванесов и соавт., 1997; О.Б. Лоран и соавт., 1999).

Гонадотропин хорионический или хориогонин назначается в случаях нормальной глюкокортикоидной функции коркового вещества надпочечников и удовлетворительной резервной функции яичек в дозе 1000 ЕД/сут. х 3 р. в неделю в/м курсами по 4 недели с промежутками 4–6 недель. Проводят 3–6 курсов в течение 6–12 месяцев.

Инъекции гонадотропина хорионического (или Profasi 2000 ME – 1 р. в неделю) чередуются через день с гонадотропином менопаузным (Метродин ВЧ), который вводят в дозе 75 ЕД/сут. 3 раза в неделю внутримышечно теми же курсами.

В случае снижения содержания в сыворотке крови ФСГ, предварительно применяется гонадотропин сывороточный по 500–1000 ЕД в/м х 1 р. в 2 – 3 дня, в течение 8 недель, а при снижении содержания ЛГ – гонадотропин хорионический по 500 ЕД через день внутримышечно.

37.3. Лечение гормонами коры надпочечников

Применение в лечении преднизолона повышало подвижность сперматозоонов в случаях с наличием антиспермальных антител (К.К. Sharma и соавт., 1995).

При недостаточном содержании кортизола, под контролем его содержания в сыворотке крови, общего анализа крови, массы тела, АД, содержания сахара в крови и состояния психики назначается кортизон в дозе 0,1 г/сут. в 4 приема, затем дозу постепенно снижают до поддерживающей. Курсовая доза до 2,0 г.

На 3-м этапе: коррекция сперматогенеза:

- цинка глюконата по 1 капсуле х 2 р. в день во время еды курсом 30 дней;
- для правильного формирования головки сперматозоонов, в случае увеличения содержания количества форм с патологией головки, назначается L-аргинин.

Стимуляция сперматогенеза проводится с учетом анализа уровня десквамированных клеток сперматогенеза, обнаруживаемых в эякуляте.

В случае нарушения в мейотической фазе, когда нарушается мейотическое деление сперматоцитов I порядка и не появляются 2 сперматоциты II порядка или из сперматоцитов II порядка не образуются 2 сперматиды, либо сперматиды не дифференцируются в сперматозооны – назначаются андрогенные препараты – метилтестостерон, пиргонал, профазин, местеролон, флюоксиместеролон.

При сохраненной андрогенной функции назначаются препараты, действующие по типу лютропина – гонадотропин хорионический, хориогонин.

При более глубоких нарушениях, при преимущественных нарушениях в митотической фазе деления сперматогоний А, когда нарушается образование промежуточной генерации в виде бледных сперматогоний или дальнейшее появление крупных сперматогоний Б, либо затрудняется формирование из них сперматоцитов I порядка назначаются гонадные препараты типа фоллитропина – прегнил, префизон, гонадотропин менопаузальный, Humeqon 75 ME.

Предлагаемая дифференцированная 3-этапная схема лечения:

- 1) купирование воспалительного процесса;
- 2) нормализация иммунного и эндокринного статуса;
- 3) и лишь затем – стимуляция сперматогенеза приводит к по-

37.4. Эндокринные препараты

Наиболее распространенными гормональными препаратами в терапии нарушений репродуктивной функции мужчин являются клостильбегит (кломифен – антиэстроген), пергонал, профази, тестостерон, андриол. Эффективность этих препаратов зависит от многих факторов, при частоте наступления беременности в супружеских парах в пределах от 5 до 20% (D.A. Adamopoulos и соавт., 1995; Г.В. Тер-Аванесов и соавт., 1997; О.Б. Лоран и соавт., 1999).

Для стимуляции сперматогенеза используют человеческий хориальный менопаузный гонадотропин и соматотропный гормон (R.C. Martin-Du Pan и соавт., 1995).

Дополнительное применение соматотропина, при нормальном содержании гонадотропинов, неэффективно (Y. Zalel и соавт., 1996).

37.5. Препараты гонадотропных гормонов

Препараты, обладающие активностью ФСГ: Гонадотропин менопаузальный (Gonadotropinum menopausalicum), синоним: Gonadotropinum menopausalis – Менотропин (человеческий менопаузальный гонадотропин) – хориальный менопаузный гонадотропин – Меногон, хумегон (менотропин) – содержит ЛГ и ФСГ.

Препараты, обладающие активностью ЛГ: Гонадотропин хорионический (Gonadotropinum chorionicum). Препараты ЛГ (лютеинизирующего гормона) – пергонал, Хорагон. Хорионический гонадотропин (ХГ, ХГЧ) – профази – хориальный менопаузный гонадотропин назначают в сочетании с хорионическим гонадотропином (ХГ, ХГЧ) – профази.

Антигонадотропные препараты. Препараты, подавляющие секрецию ЛГ, ФСГ и соответственно функцию тестикул и яичников – трипторелин, диферелин.

Препараты, снижающие уровень пролактина. Достинекс 500 мкг. Бромокriptин (Bromocriptine) – синонимы: Парлодел, Бромэргон, Правидел.

Показания – гиперпролактинемия у мужчин: пролактинзависимый гипогонадизм (олигоспермия, потеря либидо, импотенция).

У пациентов с высоким уровнем пролактина и нормальным T_4 эффективно применение кломифена цитрата (M.M. Hammami, 1996), а также тамоксифена цитрата (D.A. Adamopoulos и соавт., 1995; P.J. Turek и соавт., 1995; K. Iwanier, B.A. Zachara, 1995;

A.V. Kukhtevich, I.D. Kirpatovskij, 1995; И.М. Богунов, 1996; D. Vezina и соавт., 1996; В.Д. Байло, О.В. Байло, 1998; В.А. Бондаренко и соавт., 1998).

37.6. Препараты половых гормонов

Андрогены: Небидо, тестостерон, андриол, сустанон-250.

Антиандрогены: Касодекс (Casodex), Ципротеронацетат (Cypoterone acetate) – синоним: Androcur.

Антиэстрогенные препараты: клостильбегит (кломифен – антиэстроген), кломифена цитрат, тамоксифена цитрат.

37.7. Гормоны передней доли гипофиза

Соматотропный гормон. Препараты, обладающие активностью соматотропного гормона. Соматотропин (человека) (Somatotropinum humanum).

Антагонисты соматотропина: Октреотид (Octreotide). Синонимы: Сандостатин (Sandostatin).

37.8. Препараты, влияющие на синтез гормонов коры надпочечников

Глюкокортикоиды – стероидные гормоны, продуцируемые корой надпочечников: Преднизолон.

Ингибиторы синтеза гормонов коры надпочечников: Ориметен (Orimeten).

37.9. Препараты, влияющие на уровень содержания тиреоидных гормонов

Средства, обладающие активностью гормонов щитовидной железы): Тиреоидин (Thyreoidinum).

Тиреостатические вещества: Эутирокс (Euthyrox), синоним – Levothyroxine sodium.

37.10. Глюкокортикоиды

Высокая эффективность лечения больных с аллергическими реакциями глюкокортикоидами объясняется подавлением аутоиммунизации предстательной железы, которая является след-

Применение преднизолона у субфертильных мужчин после 2 месяцев приводит к снижению антиспермальных антител (D. Keane и соавт., 1995; A. Lahteenmaki и соавт., 1995; A. Lahteenmaki и соавт., 1995).

37.11. Иммунные препараты в лечении бесплодия

После определения клеточного и гуморального иммунитета назначают иммуномодуляторы. При хроническом персистирующем урогенитальном хламидиозе рекомендуют проводить иммунологическое обследование для выработки индивидуальных схем лечения и в случае выявленных нарушений проводить иммунокорригирующую терапию без применения антибиотиков (И.И. Горпинченко, С.М. Гибнер, 2000; И.И. Горпинченко и соавт., 2001).

При вялотекущих урогенитальных инфекциях, вызванных хламидиями в ассоциации с другими микроорганизмами, применяют иммуномодуляторы ликолипид и полиоксидоний (И.С. Анчупане, А.П. Милтиньш, 2000). Применение в качестве иммуносупрессоров кортикостероидов недостоверно увеличивает количество беременностей в парах с инфертильными мужчинами (O. Griqoriou и соавт., 1996).

Наиболее активными и эффективными на сегодняшний день веществами для перорального приема и эндогенного влияния на повреждающие факторы параметров эякулята являются следующие.

37.12. L-аргинин

L-аргинин – биологически активный изомер условно незаменимой аминокислоты аргинина. Белки семенной жидкости до 80% состоят из L-аргинина, дефицит этой аминокислоты может приводить к нарушению сперматогенеза и бесплодию. L-аргинин благотворно влияет на здоровье предстательной железы, усиливает сперматогенез, участвует в упаковке ДНК сперматозоидов (G. Morgante et al., 2010; J.E. De Rouchey, D.C. Rau, 2011). Будучи предшественником оксида азота и других биологически важных соединений, участвующих в клеточном гомеостазе, L-аргинин регулирует клеточные окислительно-восстановительные реакции и эффективен в борьбе с окислительным стрессом (R.H. Boger, S.M. Bode-Boger, 2001; J. Suliburska et al., 2014). Рекомендуют внедрение в практику спермамина – таблетки, содержащие 0,2 г L-аргинина моногидрохлорида (Є.В. Луцицкий, 2000).

37.13. L-карнитин

L-карнитин играет роль в подвижности сперматозоидов (A.R. Abd-Allah et al., 2009), повышает клеточную энергию в митохондриях, защищает мембраны сперматозоидов и ДНК от индуцированного АФК апоптоза (A. Agarwal, K.P. Nallella, S.S. Allamaneni, T.M. Said, 2004). L-карнитин естественным образом присутствует в придатке яичка и семенной плазме, обуславливая поддержку подвижности сперматозоидов и их созревания.

У пациентов с астенозооспермией прием L-карнитина в качестве ежедневной пероральной добавки способствовал значительному увеличению общего количества сперматозоидов и их подвижности (M. Costa et al., 1994).

Выявлено положительное влияние на исходы ЭКО перорального приема добавок с L-карнитином у мужчин с лейкоцитоспермией, что требует дальнейшего изучения.

У пациентов после двухнедельного приема L-карнитина перед процедурой ИКСИ по сравнению с контрольной группой наблюдалось значительное увеличение подвижности сперматозоидов $A + B$ ($13,5 \pm 10,7$ против $9,6 \pm 7,2\%$, $p < 0,05$) и процента получения эмбрионов (77,50 против 69,04%, $p < 0,05$) соответственно (Z.M. Wu et al., 2012). G. Cavallini и соавт. отметили уменьшение частоты анеуплоидий и улучшение морфологии сперматозоидов у 22 мужчин с выраженным идиопатическим бесплодием (олигоастенотератозооспермией) из 33 оцененных бесплодных пар. В этом исследовании количество биохимических беременностей, клинических беременностей и родов было значительно выше в группе L-карнитина (G. Cavallini et al., 2012).

37.14. L-карнозин

L-карнозин – природный компонент тканей человека, мощный водорастворимый антиоксидант. При этом L-карнозин также усиливает эффект жирорастворимых антиоксидантов, таких как альфа-токоферол (А.Р. Павлов и др., 1990). Карнозин предотвращает накопление окисленных продуктов – результатов перекисного окисления липидов биологических мембран. Это особенно важно, поскольку карнозин является водорастворимым веществом и не акцептируется теми мембранными структурами, которые подвержены процессу перекисления.

В ряде работ была продемонстрирована способность карнозина взаимодействовать с продуктами перекисного окисления ли-

пидов, что препятствовало распространению окислительного повреждения. В нескольких независимых исследованиях было показано эффективное подавление накопления продуктов перекисного окисления липидов в присутствии карнозина, что снижало уровень окислительного повреждения макромолекул, сохраняло их структуры и функции (R. Kohen, Y. Yamamoto, K.C. Cundy, B.N. Ames, 1988; G.I. Klebanov et al., 1997; S. Zhou, E.A. Decker, 1999).

37.15. Коэнзим Q₁₀

К важнейшим элементам синтеза биохимических носителей энергии относится коэнзим Q10 (убихинон). Основная часть убихинона сосредоточена в митохондриях в средней части сперматозоида. Коэнзим Q10 – это мощный антиоксидант, способный восстанавливать активность других антиоксидантов, в частности альфа-токоферола (витамина E), обладает синергизмом с L-карнитином (G.P. Littarru, L. Tiano, 2007; M.R. Safarinejad, S. Safarinejad, N. Shafiei, S. Safarinejad, 2012; C. Abad et al., 2013). Коэнзим Q10 влияет на экспрессию генов, участвующих в передаче сигналов клеток человека, процессах метаболизма и внутриклеточного транспорта. Ингибирует перекисное окисление липидов клеточных мембран, обеспечивая сохранность ДНК (M.R. Safarinejad, S. Safarinejad, N. Shafiei, S. Safarinejad, 2012; C. Abad et al., 2013).

A. Lewin и соавт. отобрали 17 мужчин с выраженной астенозооспермией и предшествующей неудачей в оплодотворении в программе ИКСИ. После применения коэнзима Q10 были получены крайне обнадеживающие результаты: частота оплодотворения увеличилась с $10,3 \pm 10,5\%$ в предыдущих циклах до $26,3 \pm 22,8\%$ ($p < 0,05$) (A. Lewin, H. Lavon, 1997).

37.16. Глицирризиновая кислота

В последние годы большой эффективностью обладают препараты растительного происхождения. Это связано с тем, что сегодня мы являемся, с одной стороны, свидетелями терапевтических неудач, ятрогенных осложнений, нарастающих по частоте и тяжести аллергических реакций при применении многих синтетических лекарственных препаратов, а, с другой стороны, препараты, приготовленные из лекарственных растений, малотоксичны, имеется возможность проведения длительной курсовой терапии без существенных побочных явлений.

С давних времен лекарственные растения широко использовались для лечения андрологических заболеваний. Сегодня опыт народной медицины, и, в частности, фитотерапия, уверенно восстанавливает свои позиции. Лекарственные средства растительного происхождения имеют ряд преимуществ перед синтетическими препаратами. Во-первых, это отсутствие осложнений и минимум побочных эффектов; во-вторых, широкий простор для комбинирования и сочетания растительных компонентов, взаимно усиливающих действие. Сочетание традиционных медикаментов и трав может ускорить лечебный процесс и привести к наилучшему эффекту.

Корни и корневища солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) содержат глицирризиновую кислоту, а также флавоноиды, в совокупности оказывающие противовирусное, противогрибковое, противовоспалительное, противоаллергическое, иммуномодулирующее, тонизирующее действие (С. Ceremelli, М. Portolani, В. Cotombari et al., 1996). Глицирризиновая кислота подавляет активность компонента свертывающей системы – тромбина, в том числе присутствующего в сперме и участвующего в процессе сгущения спермы, обладает муколитическим свойством (К. Shiratori et al., 1986). Благодаря мощному антиоксидантному эффекту солодка способствует снижению фрагментации ДНК клеток (Е. Dirican, Н. Turkez, 2014). Солодка и ее экстракт снижают уровни провоспалительных цитокинов, таким образом оказывая противовоспалительный эффект при острой и хронических воспалительных реакциях (K.R. Kim et al., 2010).

37.17. Цинк

В организме человека цинк концентрируется во всех органах и тканях, в том числе яичках, придатках яичек, предстательной железе, в достаточно большом количестве содержится в сперме. Дефицит цинка может приводить к серьезному повреждению яичек: атрофии канальцев и торможению дифференцировки сперматид (Т. Miura, К. Yamauchi, Н. Takahashi, Y. Nagahama, 1991). Цинк – один из наиболее важных микроэлементов, обеспечивающих нормальное функционирование мужской репродуктивной системы, поскольку он запускает и поддерживает процессы производства мужского полового гормона тестостерона и активизирует сперматогенез (М. J. Bunk, А. М. Dnistrian, М. К. Schwartz, R. S. Rivlin, 1989). Применение препаратов цинка улучшает качество спермы (Т. Suzuki и соавт., 1995).

Пюрадекс (Puramex) ZN (лактат цинка) – это молочнокислая форма цинка, наиболее легко усваиваемая в пищеварительном тракте. Цинк необходим для клеточного дыхания, утилизации кислорода, воспроизведения генетического материала (ДНК и РНК), поддержания целостности клеточных стенок и обезвреживания свободных радикалов. Цинк активирует глутатионпероксидазу, без которой невозможны нормальное созревание и подвижность сперматозоидов, а также участвует в регуляции активности других ферментов семенной плазмы, способствует регуляции процессов коагуляции и разжижения эякулята (H.J. Merker, T. Gunther, 1997; A.S. Prasad, 2008).

Витамины А и Е признаны синергистами цинка, они взаимно биохимически усиливают метаболизм и терапевтический эффект (J.C. Smith, 1980; M.J. Bunk, A.M. Dnistrian, M.K. Schwartz, R.S. Rivlin, 1989).

37.18. Витамин Е

Наибольшее значение в лечении бесплодия имеет витамин Е (токоферол) (E. Kessopoulou и соавт., 1995; D. Vezina и соавт., 1996). Он предотвращает повреждение клеточных стенок, нейтрализуя пероксид водорода и другие АФК. Токоферол необходим для роста новых клеток, нормального функционирования иммунной системы. Доказано, что прием витамина Е снижает коэффициент окислительного стресса в ткани яичек, повышает подвижность сперматозоидов и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку (H.R. Momeni, N. Eskandari, 2012). Витамин Е проявляет синергизм с ретинолом и селеном (K. Zu, C. Ip, 2003). В нескольких экспериментах по изучению эффектов этого витамина установлено повышение подвижности, функционирования сперматозоидов *in vitro* и частоты оплодотворения при ЭКО по сравнению с плацебо (S.A. Suleiman et al., 1996; E. Geva, B. Bartoov, N. Zabludovsky, 1996; P. Bolle, M.G. Evandri, L. Saso, 2002).

37.19. Витамин А

Витамин А (ретинол) – значимое звено антиоксидантной системы, защищающее клеточные мембраны от последствий окислительного стресса. Ретинол влияет на синтез белков, поддерживает репродуктивную функцию, участвует в дифференцировке

ходимо для нормального сперматогенеза и поддержания подвижности сперматозоидов. Кроме того, он улучшает усвоение цинка и усиливает его антиоксидантное действие (С. Ceremelli et al., 1996; С.А. Hogarth, M.D. Griswold, 2010).

37.20. Селен

Селен важен для метаболизма тестостерона и является составной частью митохондриальной капсулы сперматозоида. Назначение селена мужчинам с бесплодием приводило к статистически значимому повышению подвижности сперматозоидов (A.R. Mac Pherson Scott, R. Yates, 1993). Селен также защищает от окислительного повреждения ДНК в клетках спермы человека. Имеет выраженный синергетический эффект с витаминами А и Е, уменьшает их распад, снижая при этом потребность организма в данных витаминах. Применение селена в органической форме (Витасил-Se (селен)-С) наиболее физиологично, обеспечивает постепенное, независимое от содержания витаминов всасывание в кишечнике, а также поддерживает равномерную концентрацию данного микроэлемента в плазме крови в течение длительного времени (создается депо селена в организме) (Е.А. Klein, 2004). В эксперименте на животных алиментарный дефицит селена снижал частоту оплодотворения при ЭКО на 67% по сравнению с контрольной группой. Авторы пришли к выводу о том, что дефицит этого микроэлемента индуцирует окислительный стресс и способствует дальнейшей конденсации хроматина (M. Sanchez-Gutierrez, E.A. Garcia-Montalvo, J.A. Izquierdo-Vega, L.M. Del Razo, 2008). Селенотерапия заключается в назначении 3,5 мкг/сут селена в виде селенита Na (Na_2SeO_3) на 1 кг массы тела в водном р-ре (А.А. Николаев и соавт., 1999).

Прием бесплодными мужчинами комплексов, содержащих антиоксиданты, позволяет подавить окислительный стресс и повысить фертильность мужчин. В результате значительно улучшается качество сперматозоидов, повышается частота достижения клинических беременностей и живорождений в программах ВРТ.

Согласно литературным данным, суточные дозы витаминов и микроэлементов, необходимые для обеспечения нормальной функции сперматогенеза, таковы: более 300 мг/сут витамина Е, более 1000 мг/сут витамина С, более 3000 мг/сут карнитинов (L- и ацетил-), 100–225 мкг/сут селена, 60–200 мг/сут коэнзима Q_{10} , 66–400 мг/сут цинка (ZnSO_4), 5 мг/сут фолиевой кислоты, 600 мг/сут

Такое высокое содержание веществ организм не способен усвоить при единовременном приеме, для повышения биодоступности и эффективности были разработаны специальные витаминно-минеральные комплексы.

37.21. Физиотерапевтические методы

Применяются: электролазерная терапия, термотерапия, магнитотерапия и магнитолазерная терапия, зональная декомпрессия, КВЧ-терапия, радиоволны, электростимуляторы (О.Л. Тиктинский и соавт., 1997), термотерапия (А.И. Неймарк, Р.В. Янаков, 1997), магнитотерапия (И.М. Богунов, 1996; В.А. Мохорт, В.И. Вошула, 1998; Д.Ю. Мирович и соавт., 1998). КВЧ-терапия (О.Б. Лоран и соавт., 1996; В.В. Агаджанян и соавт., 1998). Применяют аппарат ИНТРАТОН (А.Р. Гуськов и соавт., 1997).

37.22. Нетрадиционные методы лечения

Комплексное применение традиционных и нетрадиционных методов с применением фитопрепаратов, продуктов пчеловодства положительно влияют на эффективность лечения экскреторных форм бесплодия (А.К. Рачков и соавт., 1995; І.С. Фітьо, 1998; О.В. Люлько, В.П. Стусь, 1998).

В комплексном лечении мочеполового хламидиоза положительный эффект оказывает озонотерапия, осуществляемая 10-кратным в/в введением озонированного физиологического раствора в количестве 400,0 мл через день, в сочетании с малой озонотерапией (В.Н. Лесовой, В.И. Савенков, 2000). Местное лечение проводится внутриуретральными инсуффляциями озонированных физрастворов 1 р/сут с концентрацией озона 1,0–4,0 мг/л – 10–15 дней (В.Н. Лесовой, В.И. Савенков, 2000).

Выбор конкретных методов лечения мужского бесплодия затруднителен на сегодняшний день по нескольким причинам (С.Б. Артифексов, А.А. Артифексова, М.Ю. Сергеев, И.В. Седышева, 2006):

1. Наличие большого числа фармакологических средств, рекомендуемых для коррекции мужской фертильности.
2. Отсутствие патогенетических показаний к применению того или иного метода лечения или препарата, поскольку основанием для применения фармакологических средств

3. Недостаточная изученность особенностей этиологии и патогенеза мужской инфертильности и наличие нескольких возможных причин патоспермии у одного мужчины.

38. ЛЕЧЕНИЕ МУЖСКОГО ФАКТОРА БЕСПЛОДИЯ СУПРУЖЕСКОЙ ПАРЫ

Общие рекомендации:

1. Исключить: курение, алкогольные напитки, бесконтрольный прием медикаментов, несоблюдение режима труда и отдыха, предотвращения переохлаждения и перегревания, чрезмерную длительную физическую работу, влияние вредных профессиональных факторов, ионизирующего излучения, токов высокой частоты, вибрации, контакта с промышленными ядами, шумом.
2. Рекомендуют: ежедневную утреннюю гимнастику, плавание.
3. Питание: регулярное, сбалансированное. Рекомендуют мясо, яйца, морскую рыбу, морепродукты, растительное масло, свежие овощи и фрукты, мед. Запрещают: острые блюда, приправы, копчености.
4. Половые акты: через 3–5 дней, учитывая дни овуляции. Малофертильная сперма вызывает у женщин иммунное бесплодие, поэтому рекомендуется при наличии такого вида бесплодия использовать презерватив, кроме дней овуляции.
5. Витаминотерапия: А, Е, Д, К, витамины группы В.
6. Для улучшения функции ЦНС (при соответствующих показаниях): фитоферолактол, Са глицерофосфат, глутаминовая кислота, фолиевая кислота и др.
7. При депрессивных состояниях (при соответствующих показаниях): экстракты адаптогенов (элеутерококка, китайского лимонника, аралии, заманихи) продукты апитера-

- пии, ингибиторы обратного захвата серотонина как растительного происхождения, так и химического синтеза.
8. При раздражительности (при соответствующих показаниях): экстракты пиона, валерианы, календулы.
 9. Гепатопротекторы (при соответствующих показаниях): фитопрепараты, препараты эссенциальных фосфолипидов.
 10. Цитомедины (при соответствующих показаниях): Сампрост.
 11. Фитопрепараты карликовой пальмы, листья крапивы, африканской сливы, золотарника, тыквы, томатов и др.
 12. Препараты, содержащие цинк.
 13. Препараты незаменимых аминокислот: аргинин.

38.1. Лечение секреторного бесплодия

В основе секреторного бесплодия лежат различные формы гипогонадизма. Первичный гипогонадизм встречается в 98% случаев и только в 2% – вторичный. Патогенетическим методом лечения секреторного бесплодия является гормонотерапия.

Принципы гормонотерапии в андрологии.

1. Наличие клинико-лабораторных признаков нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у пациента с бесплодием.
2. Гормонотерапии должна предшествовать санация органов, участвующих в обмене андрогенов (печень, предстательная железа). При отсутствии заболеваний печени и желчевыводящих органов и отсутствии клинических симптомов андрогенной недостаточности рекомендуют в течение одного месяца: диету № 5; слепые зондирования 2 раза в неделю № 10; ежедневно внутрь 1 стакан отвара желчегонных трав (бессмертник, кукурузные рыльца, плоды шиповника и др.), поливитамины. При заболеваниях печени и желчевыводящих путей вне обострения указанным выше рекомендациям добавляют витамин С, ежедневно в дозе до 500 мг тиамин хлорид 5%-ный раствор (В₁) 1,0 в/м № 15–20; 5%-ный раствор пиридоксина (В₆) 1,0 в/м № 15–20; витамин Е в капсулах 100 мг 1–2 капсулы 1 раз в сутки.
3. При отсутствии эффекта от негормональной терапии, направленной на стимуляцию гормонопоза, и при достаточной резервной функции яичек, показана (табл. 16) сти-

Таблица 16

**Лечение бесплодия с учетом нарушения уровня
сперматогенеза, т.е. при обнаружении в эякуляте
повышенного количества клеток сперматогенеза**

Стадии сперматогенеза	Лечение нарушений, при наличии в эякуляте клеток сперматогенеза
<p>Стадия МИТОЗА:</p> <p>Из сперматогоний А образуются</p> <p align="center">↓</p> <p>Промежуточные (бледные) сперматогонии</p> <p align="center">↓</p> <p>Крупные сперматогонии Б</p> <p align="center">↓</p> <p>Сперматocyты 1-го порядка</p> <p align="center">↓</p>	<p>При более глубоких нарушениях (т.е. с самого начала), при преимущественных нарушениях в митотической фазе деления сперматогоний А, когда нарушается образование промежуточной генерации в виде бледных сперматогоний или дальнейшего появления крупных сперматогоний Б, либо затрудняется формирование из них сперматocyтов I порядка, назначаются гонадные препараты типа фоллитропина – прегнил, префизон, гонадотропин менопаузный, Humeqon 75 ME</p>
<p>Стадия МЕЙОЗА:</p> <p>В результате мейотического деления сперматocyтов 1-го порядка образуются 2 сперматocyта 2-го порядка</p> <p align="center">↓</p> <p>Из каждого сперматocyта образуются 2 сперматиды</p> <p align="center">↓</p> <p>Сперматиды развиваются, проходя 3 стадии: молодые сперматиды, промежуточные сперматиды и зрелые сперматиды, которые превращаются в сперматозооны</p> <p align="center">↓</p>	<p>В случае нарушения в мейотической фазе, когда нарушается мейотическое деление сперматocyтов 1-го порядка и не появляются 2 сперматocyта 2-го порядка или из сперматocyтов 2-го порядка не образуются 2 сперматиды, либо сперматиды не дифференцируются в сперматозооны – назначаются андрогенные препараты: метилтестостерон, пиргонал, профази, местеролон, флюоксиместеролон.</p> <p><u>При сохраненной андрогенной функции</u> назначаются препараты, действующие по типу лютропина – гонадотропин хорионический, хориогонин</p>
<p>Зрелые сперматозооны погружаются головкой в суспендоциты – клетки Сертоли</p>	

мулирующая гормонотерапия. Применяют препараты центрального действия (хорионический гонадотропин).

4. Заместительная гормонотерапия применяется редко. Только при выраженной недостаточности половых желез. При первичном гипогонадизме при отсутствии или резко пониженной резервной функции яичек (отрицательная хориогониновая проба) применяется заместительная андрогенотерапия, при вторичном гипогонадизме с пониженной резервной функцией гипоталамуса или гипофиза (отрицательная проба с кломифен-цитратом) применяется заместительная терапия гонадотропными гормонами.
5. Индивидуальный подход с учетом степени эндокринных нарушений Г-Г-Г системы, длительности заболевания, возраста, состояния других желез внутренней секреции, индивидуальной переносимости препаратов и чувствительности к ним.
6. Тщательный клинико-лабораторный контроль за результатами гормонотерапии.

38.2. Секреторное бесплодие на почве первичного гипогонадизма

Эффективность гормонотерапии зависит от состояния яичек до начала лечения. При олигозооспермии I–II степеней и сохраненной резервной функции яичек применяется стимулирующая гормонотерапия анаболическими гормонами, малыми дозами и короткими курсами андрогенов, гонадотропинов, антиэстрогенов или их индивидуально подобранная комбинация.

1. Анаболические препараты с малой андрогенной активностью (таблетированные или инъекционные).
2. Андрогенные препараты малыми дозами, короткими курсами, с учетом известных противопоказаний (заболевания печени, опухоли предстательной железы и яичек).
3. Совместное применение анаболиков и андрогенов чередуя трех-, четырехдневными курсами (всего в сумме 4–5 курсов) в дозах, указанных выше.
4. Препараты гонадотропных гормонов: гонадотропин хорионический. Стимулирующая гормонотерапия может быть полезна при всех вариантах первичной и корреляционной андрогенной недостаточности с сохраненными резервами яичек, что характерно и для эндокринной половой дис-

5. При выраженной гиперэстрогении у больных первичным гипогонадизмом с сохраненной резервной функцией яичек в ряде случаев целесообразно применение антиэстрогенов, которые растормаживают гипоталамические структуры, производящие люлиберин, благодаря блокаде эстрогенных рецепторов гипоталамуса. Наиболее перспективными в плане восстановления генеративной функции являются приобретенные в постпубертатном возрасте первичные формы гипогонадизма. Стимулирующая гормонотерапия у таких пациентов при олигозооспермии I–II степеней на 30–60% увеличивает концентрацию спермиев.

Приобретенные до пубертата первичные формы гипогонадизма (после орхитов, травм, облучений яичек и т.д.). Клинически протекают как врожденные формы или с тяжелой формой нарушения сперматогенеза до аспермии (ложный синдром Клайнфельтера) или олигозооспермии IV степени с устойчиво сложившимся гипергонадотропным состоянием. Олигозооспермия III–IV степеней требует обязательного контроля и учета состояния резервной функции яичек, которая часто оказывается резко сниженной. В качестве базисного лечения больные нуждаются в заместительной андрогенотерапии. Она проводится 2–3-месячными курсами с такими же перерывами, не более 1,5–2 года, с последующим поиском альтернативных методов.

После курса базовой заместительной андрогенотерапии необходима поддерживающая андрогенотерапия с помощью андрогенов пролонгированного действия. Эффект консервативной терапии низкий, не более 20%.

Абсолютно бесперспективны в плане восстановления плодovitости также врожденные формы первичного гипогонадизма такие, как синдром Клайнфельтера, синдром Дель Кастильо, синдром анорхизма, а также патология полового аппарата, возникает на почве нарушения полового дифференцирования (мужской синдром Шерешевского–Тернера, синдром неполной маскулинизации, синдром рудиментарных яичек). К счастью, они встречаются редко.

При такой врожденной аномалии как монорхизм больные чаще – плодовиты. А крипторхизм, нелеченный гонадотропинами до 5–6 лет, в 70% при односторонней и в 100% при двусторонней истинной форме приводит к бесплодию, даже если яички не были врожденные дегенеративными, а только не спустились в мошонку до момента рождения. Эта патология сопровождается тестикулярной формой аспермии.

Стимулирующая сперматогенез гормонотерапия при аспермии тестикулярного генеза неэффективна. Заместительная андрогенотерапия у таких больных применяется не для улучшения сперматогенеза, а с целью формирования мужского фенотипа (у юношей после 16 лет), а у зрелого мужчины для лечения эндокринной половой дисфункции, которая нередко сопровождается гипергонадотропный гипогонадизм.

38.3. Секреторное бесплодие на почве вторичного гипогонадизма

Вторичный гипогонадизм встречается в 50 раз реже первичного. Отдельные как врожденные (гипофизарный нанизм, врожденный пангипопитуитаризм), так и приобретенные его формы (синдром Прадера–Вилли, синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля, гиперпролактинемический синдром) протекает с такой тяжелой соматической и психоневрологической симптоматикой, пациенты меньше всего озабочены проблемой бесплодия.

Наибольшую терапевтическую перспективу представляют врожденный изолированный (идиопатический) гипогонадизм и вторичный приобретенный в форме адипозогенитальной дистрофии (болезнь Перхкрэнца–Бабинского–Фрелиха). При вторичном гипогонадизме стимулирующая и заместительная терапия гонадотропинами является патогенетической при олигозооспермии всех степеней.

С целью лечения применяются:

- 1) препараты гонадотропных гормонов, стимулирующих выброс Т и сперматогенез;
- 2) препараты, стимулирующие выброс гонадолиберина гипоталамусом (антиэстрогены);
- 3) андрогены в стимулирующем режиме (малые дозы, короткие курсы) – стимулируют мейотическую фазу сперматогенеза.

Лечение гонадотропинами применяют или в качестве монотерапии 3-месячными курсами (в соответствии с продолжительностью цикла сперматогенеза) с перерывами 3 месяца, в течение 6–24 месяцев, индивидуальными дозами в зависимости от степени олигооспермии или в сочетании с андрогенами.

Гонадотропины противопоказаны при гипергонадотропном состоянии.

При олигозооспермии I–II степеней курс лечения целесообраз-

муляторов, в частности препаратов плаценты. В дальнейшем применяют стимулирующие дозы гонадотропных препаратов, андрогенных препаратов или их комбинацию, антиэстрогены – под контролем уровня соответствующих половых и гонадотропных гормонов в крови (или в моче) и показателей спермограммы.

Чаще всего используют следующие препараты: АТФ, кофермент Q10, препараты незаменимых аминокислот, препараты апитерапии, препараты, улучшающие циркуляцию и микроциркуляцию в половых органах. Курс повторяют через 3–6 месяцев. Препараты цинка улучшают состояние тестикулярной ткани и ткани предстательной железы.

38.4. Лечение экскреторно-обтурационного бесплодия

При воспалительном генезе обтурационной аспермии лечение проводится в два этапа: I этап – комплексная противовоспалительная терапия. II этап – пластическая хирургия (операция на семявыносящих путях). Хирургическое лечение применяют при двусторонней обтурации семявыносящих протоков или придатков яичек.

Операцию назначают только после определения уровня Т и ФСГ в крови и биопсии яичек, при которой установлено сохранение сперматогенеза.

Генитография с целью определения степени сужения или обтурации семявыносящего протока, а также диагностики в настоящее время не применяется, поскольку инъекция рентгенконтрастного вещества сама может привести к обтурации протока в месте инъекции. Лучшие результаты – после эпидидимидо-вазоанастомоза (конец пролива в сторону придатка).

38.5. Микрохирургия / эпидидимовазостомия

Эти вмешательства должен проводить только уролог с опытом микрохирургических операций. Учитывая ограниченное влияние на уровень беременности (20–30%), рекомендуется комбинировать эпидидимовазостомию с микрохирургической аспирацией спермы из придатка яичка (МАСПО) и замораживанием полученных сперматозоидов для экстракорпорального оплодотворения. Показаниями к эпидидимовазостомии есть врожденная и приобретенная обструкция на уровне придатка при наличии нормаль-

38.6. Вазовазостомия

Вазовазостомия может проводиться как макроскопически, так и микроскопически, однако последний метод – более эффективен для достижения беременности. Вероятность беременности является обратно пропорциональной длительности обструкции и составляет менее 50% после 8 лет. Важными прогностическими факторами являются также развитие аутоантител к сперме, качество показателей спермы и возраст партнера. Примерно у 20% пациентов, которым была проведена вазовазостомия в течение 1 года, показатели спермы снижаются до уровня азооспермии. Наличие аутоантител и неудовлетворительные показатели спермы часто препятствуют наступлению спонтанной беременности и требуют экстракорпорального оплодотворения.

38.7. Микрохирургическая аспирация спермы из придатка яичка (МАСПЯ)

МАСПЯ в сочетании с ICSI показаны в случаях, когда реконструктивное вмешательство (вазовазостомия, эпидидимовазостомия) провести невозможно или оно было неуспешным. Альтернативой является чрескожная пункционная аспирация спермы из головки придатка (ЧПАСГП). Если с помощью МАСПЯ или ЧПАСГП не удастся получить сперматозоиды или имеется только очень малое количество подвижных сперматозоидов, следует провести экстракцию сперматозоидов яичка для дальнейшего экстракорпорального оплодотворения.

38.8. Трансуретральное рассечение семявыносящих протоков или срединной простатической кисты

Дистальная обструкция полового тракта преимущественно вызывается инфекциями простатической уретры и дополнительных половых желез или срединной кистой простаты. Лечение обструкции с помощью трансуретрального рассечения может привести к улучшению показателей спермы и иногда к спонтанной беременности.

После операции назначают лидазу 64 ЕД п/к ежедневно, № 15–20, витамины. Анализ эякулята выполняют через 3, 6, 12 мес. При посттравматической обструкции семявыносящих путей

При врожденной агенезии рекомендуется инсеминация супругов донорской спермой, усыновления ребенка или в случае сохранения сперматогенеза – методика ICSI для лечения бесплодного брака при наличии овуляции у жены.

38.9. Лечение комбинированного бесплодия

В его основе лежит воспаление придаточных половых желез, возникшее на фоне гипоандрогенизации врожденного или приобретенного характера. При одновременном бесплодии имеет место двойной механизм патогенеза гипоандрогенизации: в результате поражения яичек врожденного или приобретенного генеза и в результате воспалительного процесса внутренних гениталий.

Если в клинической картине объединенного бесплодия преобладает секреторный компонент, то вместе с противовоспалительной терапией назначают стимуляторы сперматогенеза. Если превалирует инфекционно-токсический (эксcretорный) компонент, гормонотерапия целесообразна лишь на втором этапе лечения после проведения комплексной противовоспалительной терапии.

38.10. Лечение иммунологического бесплодия

1. Десенсибилизирующая терапия (использование презервативов в течение 6–12 месяцев; антиаллергические препараты: для усиления иммуносупрессии используют глюкокортикоиды). Глицирризиновая кислота потенцирует действие эндогенных ГКС, проявляя противовоспалительное и противоаллергическое действие.
2. Иммуномодуляторы (препараты заместительной и иммуномодулирующей терапии, препараты тилорона, глутаксима, нуклеиновых кислот, иммуноглобулинов и т.п.).
3. Внутриматочная инсеминация спермой мужа (ИСМ).
4. При отсутствии эффекта от проводимой терапии – вспомогательные репродуктивные биотехнологии.

38.11. Лечение других форм бесплодия

Варикоцеле. Лечение варикоцеле – дискуссионный вопрос в клинической андрологии. Это противоречие мнений заключает-

вопросе важности варикоцеле как причины нарушения сперматогенеза. Результаты значительного количества нерандомизированных исследований «поддерживают» мнение, что варикоцеле может быть причиной бесплодия. Однако последнее проспективное рандомизированное исследование не показало разницы в уровне беременности, сравнивая лечение варикоцеле с консультацией пациентов. В противовес этому меньшие исследования и неопубликованные данные же свидетельствуют в пользу лечения.

Лечение может проводиться с помощью ряда хирургических и рентгенологических вмешательств. Успешно проведенное вмешательство приведет к улучшению показателей спермы минимум у 44% пролеченных пациентов.

Асперматизм – супружеская пара нуждается в консультации сексолога и психотерапевта. Лечение бесплодия в семье может быть эффективным при инсеминации супругов спермой мужа, полученной при мастурбации.

Ретроградная эякуляция. Ретроградная эякуляция и анэякуляция могут возникнуть в следующих случаях: при неврологических заболеваниях (рассеянный склероз, диабетическая нейропатия, поражение спинного мозга); после оперативных вмешательств на простате, шейке мочевого пузыря, симпатэктомии или операциях на забрюшинном пространстве, таких как лимфаденэктомия при раке яичка во время лечения антидепрессантами. Часто причину ретроградной эякуляции установить не удастся. Диагноз устанавливается на основании анамнеза и лабораторного исследования мочи после эякуляции. Ретроградную эякуляцию также необходимо заподозрить, если объем спермы небольшой (частичная ретроградная эякуляция). Необходимо исследование центрифугата мочи после полового акта на наличие в ней сперматозоидов. Лечение ретроградной эякуляции в основном заключается в устранении причины заболевания или в получении сперматозоидов из мочи после оргазма.

Для лечения бесплодия – инсеминация жены центрифугатом посткоитальной мочи после предварительного ошелачивания ее путем приема внутрь щелочной минеральной воды до 2 литров в сутки на протяжении 4 дней.

Анэякуляцию можно лечить с помощью вибростимуляции или электроэякуляционной методики. Примерно у 90% пациентов с поражениями спинного мозга удастся вызвать эякуляцию, однако показатели спермы часто неудовлетворительные, с пониженным содержанием подвижных сперматозоидов. Поэтому внутри-

маточное оплодотворение довольно часто неэффективное и необходимо прибегать к оплодотворению *in vitro* и ICSI.

При «механических» нарушениях половой функции (эписпадия, гипоспадия, болезнь Пейрони) – после консультации уролога и лечение данной патологии – показана инсеминация спермой мужа.

38.12. Вспомогательные репродуктивные биотехнологические методики в лечении бесплодного брака

1. Искусственная инсеминация женщины спермией мужа – инструментальное введение генетического материала (спермы) в половые пути женщины с целью достижения зачатия.
2. Искусственная инсеминация женщины спермой донора.
3. Экстракорпоральное оплодотворение, культивирование эмбриона в лабораторных условиях и трансплантация эмбриона в матку.
4. Транспорт гамет в маточные трубы.

39. ПРОФИЛАКТИКА МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Профилактика мужского бесплодия включает два основных направления: проведение совместных профилактических мероприятий на всех этапах формирования мужского организма.

Этапы формирования мужского пола.

I этап развития мужского организма – антенатальный – от зачатия до 28 недель беременности. При зачатии – в случае количественных или качественных нарушений хромосомного набора в половых клетках будущих родителей может сформироваться соматическая или хромосомная патология половых желез (синдром Клайнфельтера).

В сроке 6–10 недель беременности формируется мужская половая железа. При воздействии неблагоприятных факторов на женский организм в этот период беременности формируется: агенезия гонад, истинный гермафродитизм.

В сроке 10–12 недель беременности формируются внутренние гениталии (придатки яичек, семявыносящие протоки, зачатки предстательной железы). При воздействии неблагоприятных факторов в этот период формируется дисгенезия тестикулов (синдром рудиментарных яичек, смешанная дисгенезия гонад).

В сроке 12–20 недель беременности формируются внешние мужские гениталии. В случае неблагоприятных воздействий на плод и организм матери наружные половые органы формируются неправильно, возникают различные варианты гипо- и эписпадии, ложный мужской гермафродитизм в различных вариантах: или синдром неполной маскулинизации (андроидная форма лож-

полной тестикулярной феминизации (гиноидный вариант ложного мужского гермафродитизма).

В сроке после 20 недель может возникнуть синдром анорхизма (выраженная атрофия или аплазия обоих яичек неясной этиологии).

В сроке после 20–32 недель происходит процесс опущения фетальных яичек от нижнего полюса почек в мошонку. При неблагоприятных условиях развития плода формируются различные формы крипторхизма и эктопии яичек. Повреждающими являются факторы, к которым чувствителен эмбриональный зачаток в антенатальном периоде развития: химические (алкоголь, никотин, наркотики, стероидные гормоны, антибактериальные препараты, принимаемые беременной женщиной); стрессовые ситуации (стрессовый выброс адреналина является тератогенным фактором); пестициды, вдыхаемые и принятые с пищей; ионизирующая радиация (повреждает хромосомный аппарат).

Основные направления профилактики в эмбриональный период: санитарно-просветительная работа с будущими родителями – недопущение зачатия от родителей, подвергшихся воздействию вышеперечисленных вредных факторов, то есть гигиеническое воспитание подрастающего поколения с целью формирования у молодежи правильного представления о здоровом образе жизни; охрана здоровья беременной женщины.

II этап развития мужского организма – перинатальный – с 28-й недели внутриутробного развития до 7-го дня жизни (период новорожденности).

Недостаточное развитие половых желез в этот период может быть обусловлено соматическими заболеваниями беременной; нехваткой витамина Е в рационе беременной; бесконтрольным приемом лекарственных препаратов; злоупотребление алкоголем, курением, наркотиками; инфекционными заболеваниями, которые могут привести к внутриутробным орхиту, водянке оболочек яичек, к нарушению опущения яичек; родильным травмам.

Меры профилактики: строгий контроль за здоровьем женщины в предродовой период; квалифицированная акушерская помощь; при наличии водянки оболочек яичек – компрессы с 10%-ным хлористым калием; в случае аномалий пола и сомнительного гражданского пола новорожденного – как можно более ранняя его диагностика. Начинать необходимо с определения полового хроматина. Важно знать, что гипоспадия всегда развивается на мужской генетической основе; ранняя диагностика и своевременная коррекция пола в выбранном направлении, а также адекват-

ного пола воспитания способствует развитию соответствующей психосексуальной ориентации в будущем.

III этап – с 8-го по 28-й день после рождения. Факторы, которые вредно влияют на состояние яичек в указанный период: тугое пеленание, которое сжимает органы мошонки; гипертермия тела ребенка; несоблюдение кормящей матерью гигиены питания, вызывает у ребенка аллергические проблемы. Необходима разъяснительная работа с родителями.

IV этап жизни ребенка – от 28-го дня до 1 года жизни. Факторы риска кроме указанных выше: оперативные вмешательства по поводу паховой грыжи, водяных оболочек яичка. Хирурги должны максимально оберегать семявыносящие протоки, нервы и сосуды, питающие яичко. В случае гипертермии у ребенка до 1 года жизни последняя должна устраняться максимально щадящими средствами (чрезмерное питье, укусы обертывания, минимум антибиотиков, только по жизненным показаниям).

V этап – от 1 года до 3 лет. Факторы риска бесплодия в будущем: крипторхизм; паховые грыжи; водянка оболочек яичка, врожденный гипогонадизм; детские инфекции. Организационные мероприятия – раннее выявление указанных заболеваний и диспансеризация. Лечебные мероприятия – правильная и своевременная тактика лечения.

VI этап – возраст 3–5 лет. Факторы риска: впервые обнаружены крипторхизм, грыжи, водянка оболочек яичка, гипогонадизм; травмы, ожоги органов мошонки; детские инфекции (эпидемический паротит, реже – бруцеллез, туляремия). Необходимы как можно более ранняя диагностика и квалифицированное лечение указанных заболеваний, а также контроль за состоянием ранее прооперированных детей после орхидопексии, удалением грыжи и операций в связи с гидроцеле.

VII этап – возраст мальчиков 6–10 лет – период адренархе. Остаются значимыми факторы риска предыдущего периода, особенно эпидемический паротит, что осложняется острым орхитом, а также неправильный режим питания (недоедание и переедание в равной степени). Отлаженный режим питания – необходимое условие профилактики нарушений соматического развития и репродуктивных органов.

VIII этап – 11–13 лет – начало полового созревания – пубертатный. Факторы риска бесплодия в будущем: варикоцеле, что ведет к гипогонадизму в результате сдавления сосудов, идущих к яичкам, и аутоиммунизации; паховые грыжи; первые эпизоды она-

острых воспалительных процессов органов мошонки; курение, алкоголь (даже в малых дозах); травмы органов мошонки. В этот период необходимо: внимание родителей, санитарная пропаганда в школе о гигиенических навыках, о вреде курения, алкоголя, правильная организация труда и отдыха; щадящее удаление грыжи, индивидуальный подход к варикоцелэктомии; лечебные мероприятия по предупреждению нарушений пубертатного развития, связанных с врожденным гипогонадизмом, с последствиями нелеченного крипторхизма, орхидопексии, операции по поводу грыжи, приобретенного гипогонадизма в результате травм, инфекций, варикоцеле, острых воспалительных процессов в яичке.

IX этап – 14–17 лет – апофеоз периода пубертатного развития. Он характеризуется активным формированием мужского фенотипа, становлением сексуальности. Факторами риска бесплодия остаются те же, что отмечены у детей предыдущей группы, однако нарушения сомато-полового развития без предварительных лечебных мероприятий имеют запущенный характер. В это время необходимы: активная коррекция нарушения сомато-полового развития, оперативное лечение варикоцеле (по индивидуальным показаниям); предупреждения и лечения воспалительных процессов органов мошонки; широкая пропаганда вреда курения и алкоголя в юношеском возрасте, пользы спорта; разъяснительные беседы о физиологии пубертата, о негативных сторонах онанизма; профилактические медицинские осмотры мальчиков подросткового возраста с обязательным контролем состояния половых органов.

X этап – возраст 17–19 лет – юношеский возраст, период юношеской гиперсексуальности. Необходима широкая пропаганда медицинских знаний у молодежи о психогигиене сексуальных отношений, об опасностях ранней половой жизни, об инфекциях, передающихся половым путем; диспансеризация юношей, имевших ранее андрологические проблемы (операции на органах мошонки, задержка пубертатного развития); своевременный контроль спермы и коррекция сперматологических нарушений до брака.

XI этап – детородный возраст 18–55 лет. В этом возрасте профилактика секреторного бесплодия на основе врожденного или приобретенного в раннем детстве гипогонадизма уже опоздала. Факторы риска экскреторного бесплодия: бактериальные, вирусные, венерические инфекции, передающиеся половым путем и вызывают воспалительные процессы половых органов (проста-

лая соматическая патология (эндокринопатии, гепатит и др.); профессиональные вредности, неблагоприятная экология и др.

В репродуктивном возрасте профилактика бесплодия строится: на широкой пропаганде санитарно-гигиенических знаний об опасности случайных половых связей и способах индивидуальной защиты от венерических заболеваний, о психогигиене супружеских отношений; о максимально возможной защите от профессиональных вредных факторов; на активной, своевременной, компетентной коррекции нарушений генеративной функции на почве приобретенного гипогонадизма, воспалительной, опухолевой, травматической патологии половых органов.

Таким образом, мужской фактор в бесплодном браке играет очень важную роль. Среди причин бесплодия пары на его долю приходится около половины случаев.

Среди заболеваний, наиболее часто вызывающих мужское бесплодие, выделяют варикоцеле, крипторхизм, урогенитальные инфекции, аутоиммунные и эндокринные нарушения. Кроме того, значительную роль в снижении мужской фертильности играют вредные факторы внешней среды, ожирение, а также «привычные интоксикации» – курение, злоупотребление алкоголем и т.п.

В Украине распространенность мужской составляющей в бесплодном браке, по данным официальной статистики, значительно ниже женской. Весьма неоднородны и противоречивы сведения о бесплодии у мужчин в отдельных регионах страны. Все это указывает на низкий уровень диагностики и неполноту регистрации мужского бесплодия в Украине. И если причины бесплодия у женщин и пути их устранения в отчетах МЗ Украины освещены достаточно подробно, то данные о причинах бесплодия у мужчин полностью отсутствуют. В то же время определение частоты и наиболее распространенных и значимых факторов бесплодия мужчин в браке необходимо для разработки медико-социальных мероприятий с целью его предотвращения и преодоления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулмеджидова А.Г. Бессимптомная форма генитального герпеса и бесплодие у мужчин / А.Г. Абдулмеджидова, Л.Ф. Курило, Л.В. Шилейко и др. // Урология. – 2007. – № 3. – С. 56–59.
2. Абу-Ебейд Мохаммед. Клініко-імунологічні та фармакологічні аспекти при місцевому лікуванні хронічного простатиту / Абу-Ебейд Мохаммед // Урологія. – 1998. – № 2. – С. 66–68.
3. Агаджанян В.В. Результаты лечения хронических бактериальных простатитов с использованием радиоволн / В.В. Агаджанян, В.М. Крейнс, Е.В. Чельшев // Урология и нефрология. – 1998. – № 5. – С. 20–22.
4. Акопян А.С. Биосоциальные аспекты репродукции мужчины и приоритеты демографической политики / А.С.Акопян // Проблемы репродукции. – 2008. – № 3. – С. 6–17.
5. Акулович А.И. Редкие осложнения варикозного расширения вен семенного канатика / А.И. Акулович, А.В. Ломакин, А.И. Тихонов [и др.] // Урология и нефрология. – 1994. – № 6. – С. 47–48.
6. Александров В.П. Лимфотропный способ введения антибиотиков при лечении больных хроническим простатитом / В.П. Александров, В.В. Михайличенко, А.В. Печерский // Урология и нефрология. – 1998. – № 5. – С. 22–24.
7. Алхасов Г.М. Двустороннее варикоцеле. Эпидемиология и диагностика: дис. ... канд. мед. наук / Алхасов Г.М. – М., 2004.
8. Аляев Ю. Антисермальные антитела и их роль в возникновении иммунологического бесплодия / Аляев Ю., Газимиев М., Шестакова Е., Аленов С. // Врач. – 2008. – № 7. – С. 29–30.
9. Аляев Ю.Г. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин / Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. – М.: Литтера, 2006. – 188 с.
10. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Нарушение половой и репродуктивной функции у мужчин. // М.: Литтера. – 2006.
11. Аль-Шукри С.Х. К оценке изменений структуры сперматозоидов у больных хроническим простатитом / С.Х. Аль-Шукри, Ю.А. Бобков, О.А. Воробьева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2001. – № 1. – С. 52–54.
12. Анчупане И.С. Смешанные хламидийные инфекции и их иммунокоррекция / И.С. Анчупане, А.П. Милтинш // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 1. – С. 28–30.
13. Артифексов С.Б. Андрологические аспекты бесплодного брака / С.Б. Артифексов // Урология и нефрология. – 1996. – № 4. – С. 39–41.
14. Артифексов С.Б. Патогенез гипогонадизма при вазогенных формах мужской субфертильности / С.Б. Артифексов, Т.Е. Потемкина, А.А. Артифексова // Со-судисто-тканевые отношения при гипоксии. – Нижний Новгород, 1991. – С. 45.
15. Артифексов С.Б., Артифексова А.А., Сергеев М.Ю., Седышева И.В. Андрологические проблемы в репродуктологии // Вспомогательные репродуктивные технологии сегодня и завтра. Тез. XVI межд. конф. РАРЧ. – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 44.
16. Базалицкая С.В. Убиквитин-протеолизная система в патогенезе мужского бесплодия после аварии на ЧАЭС / С.В. Базалицкая // Урология – 2011. – № 3 (58) – С. 37–45.
17. Базалицкая С.В. Иммуногистохимические особенности экспрессии протеина Ubiquitin в ткани яичка больных с различными формами мужского бесплодия / С.В. Базалицкая, А.М. Романенко // Здоровье мужчины. – 2011. – № 2. – С. 157–160.
18. Базалицкая С.В. Особенности состояния гематотестикулярного барьера при разных формах мужского бесплодия / С.В. Базалицкая // Здоровье мужчины. – 2012. – № 4. – С. 142–145.

19. Байло В.Д. Діагностика і комплексне лікування хронічного простатиту / В.Д. Байло, О.В. Байло // Сексологія і андрологія. – Київ, 1998. – Вип. 4. – С. 55–57.
20. Бакулев А.Л. Особенности системы протеолиза и аминокислотного спектра крови при болезни Рейтера / А.Л. Бакулев, В.А. Рубин, А.П. Суворов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 1. – С. 25–27.
21. Бегиашвили Т.В. Вопросы патофизиологии мужского бесплодия / Т.В. Бегиашвили. – Тбилиси, 1990. – 317 с.
22. Бесплодие в супружестве / под ред. проф. И.Ф.Юнда. – Киев: Здоровье, 1990. – 462 с.
23. Білецька Е.М. Біопротекторна дія цинку в макро- і наноаквахелатній формі на ембріогенез щурів за умови свинцевої інтоксикації / Е.М. Білецька, І.С. Чекман, Н.М. Онул, В.Г. Каплуненко, В.П. Стусь // Медичні перспективи. – 2013. – № 2. – С. 114–119.
24. Білецька Е.М. Вміст важких металів в індикаторних біосередовищах фертильних та інфертильних чоловіків, які мешкають на урбанізованих територіях / Е.М. Білецька, В.П. Стусь, Н.М. Онул, М.Ю. Поліон // Медичні перспективи. – 2015. – Т. XX, № 1. – С. 111–116.
25. Богацький С.В. Репродуктивне здоров'я пацієнтів, оперованих з приводу крипторхізму / С.В. Богацький, Ф.І. Костев // Урологія. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 50–51.
26. Богунов И.М. Магнитолазеротерапия в комплексном лечении хронического уретропростатита / И.М. Богунов // Вестник дерматологии и венерологии. – 1996. – № 5. – С. 63–64.
27. Боднар П.М. Метаболічний синдром: патогенез, діагностика та лікування / П.М. Боднар, Н.В. Скрипник // Ендокринологія. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 295–304.
28. Божедомов В.А. Мужское бесплодие: учебное пособие для врачей / Божедомов В.А. – М.: РМАПО, 2008. – 84 с.
29. Божедомов В.А. Хронический простатит и влияние внутриклеточных возбудителей на фертильность мужчин // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2015. – № 5. – С. 35–36.
30. Божедомов В.А. Эпидемиология и причины аутоиммунного бесплодия // Божедомов В.А., Теодорович О.В. // Урология. – 2005. – № 1. – С. 35–44.
31. Божедомов В.А., Семенов А.В., Конышев А.В. и др. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-анамнестические и микробиологические аспекты // Урология. – 2015. – № 1. – С. 70–78.
32. Бондаренко В.А. Крипторхизм / Бондаренко В.А., Луцицкий Е.В. // Избранные лекции по клинической андрологии: под. ред. Е.В. Луцицкого и В.А. Бондаренко – Киев, Харьков: Изд-во ООО фирма «Нова Софт», 2010. – С. 96–114.
33. Бондаренко В.О. Гіпоандрогенемія та чоловіча неплідність / В.О. Бондаренко, О.М. Демченко, Т.Ю. Бурма, Є.І. Скорняков // Сексологія і андрологія. – Київ, 2000. – Вип. 5. – С. 72–74.
34. Бондаренко В.А. Комплексное применение низкоинтенсивного лазерного излучения и препарата «Простатилен» при лечении мужского бесплодия, обусловленного хроническим простатитом / В.А. Бондаренко, А.Н. Демченко, А.М. Коробов // Сексологія і андрологія. – Київ, 1998. – Вип. 4. – С. 48–51.
35. Борис Ю.Б. Використання зовіраксу і реаферону при лікуванні хронічних запальних уражень чоловічої статеві сфери на фоні генітального герпесу / Ю.Б. Борис // Урологія. – 1999. – № 2. – С. 69–71.
36. Борис Ю.Б. Иммунный статус больных при острым и хроническом эпидидимите / Ю.Б. Борис, Б.В. Качаровский, В.Е. Логинский // Урология и нефрология. – 1998. – № 5. – С. 41–43.

37. Борис Ю.Б. Роль хламідійної інфекції в етіології та патогенезі хронічних запальних уражень чоловічих статевих органів / Ю.Б. Борис // Урологія. – 1999. – № 1. – С. 57–65.
38. Борисенко Ю.А. Нарушение сперматогенеза у больных хламидиозом и микоплазмозом / Ю.А. Борисенко, Е.Л. Завадецкая, Д.И. Назаренко // Сексология и андрология. – Киев, 2000. – Вып. 5. – С. 96–97.
39. Бородин А.Д. Комбинированная лазерная терапия в лечении олигоспермии у больных, страдающих хроническим простатитом / А.Д. Бородин, Д.Ю. Минович, А.Б. Матийцев // Сексология и андрология. – Киев, 1998. – Вып. 4. – С. 41–43.
40. Бородин А.Д. Комплексная терапия хронического простатита, осложненного мужским бесплодием / А.Д. Бородин, П.П. Вербовой, И.В. Харлап [и др.] // Сексология и андрология. – Киев, 2000. – Вып. 5. – С. 160–164.
41. Бочарова Е.Н. Герпетическое инфицирование сперматозоидов при неудачах использования репродуктивных технологий и спонтанном прерывании беременности / Бочарова Е.Н., Брагина Е.Е., Гусак Ю.К. и др. // Урология. – 2007. – № 3. – С. 59–63.
42. Бреслер В.М. Причины мужской стерильности по данным биопсии / В.М. Бреслер, С.А. Каган, В.В. Михайличенко [и др.] // Урология и нефрология. – 1985. – № 1. – С. 32–36.
43. Бурденко Л.Г. Репродуктивное здоровье женщин, проживающих в экологически неблагоприятном районе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва. 1996. – 21 с.
44. Быстров Л.А. Сравнительная оценка современных методов диагностики урогенитального хламидиоза при исследовании бесплодия в браке / Л.А. Быстров, С.М. Гибнер, А.Н. Довгалева [и др.] // Сексология и андрология. – Киев, 1998. – Вып. 4. – С. 71–73.
45. Вартанян Э.В. Генетические факторы мужского бесплодия / Вартанян Э.В., Петрин А.Н., Курносова Т.Р. // Проблемы репродукции. – 2010. – № 2. – С. 74–78.
46. Вартапетов Б.А. Значение предстательной железы для морфо-функционального состояния яичек / Б.А. Вартапетов, А.И. Гладкова, Л.А. Бондаренко // Заболевания предстательной железы / под ред. А.В. Люлько. – Киев: Здоров'я, 1984. – С. 34–56.
47. Васильев М.М. Клинико-ультразвуковая оценка венозного кровообращения в простатическом и лозовидном сплетениях при инфекционно-воспалительных процессах мочеполювых органов у мужчин / М.М. Васильев, Н.К. Абдуев, В.Г. Лелюк, А.В. Резайнин [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 3. – С. 43–45.
48. Васильев М.М. Современные проблемы диагностики и лечения гонорейной и трихомонадной инфекции / М.М. Васильев // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 4. – С. 39–42.
49. Возианов А.Ф. Влияние мирамистина на фагоцитарную активность гранулоцитов у больных хроническим уретропростатитом / А.Ф. Возианов, Ю.С. Кривошеин, С.П. Пасечников [и др.] // Врачеб. дело. – 1990. – № 10. – С. 113–115.
50. Возианов О.Ф. Етіологія та патогенез чоловічої неплідності / О.Ф. Возианов, І.І. Горпинченко, І.Н. Малишкін // Сексология и андрология. – Киев, 1998. – Вып. 4. – С. 3–5.
51. Возіанов О.Ф. Шляхи розвитку АМН України та медична наука на межі тисячоліть / О.Ф. Возіанов // Урологія. – 1998. – № 3. – С. 3–11.
52. Возіанов С.О. Лапароскопічна висока резекція яєчкової вени у разі варикоцеле / С.О. Возіанов, С.С. Біляк // Здоровье мужчины. – 2007. – № 2. – С. 152–153.
53. Воложин С.И. Индивидуализация оперативного лечения крипторхизма / С.И. Воложин, Ю.И. Ухов, А.Ф. Астраханцев // Урология и нефрология. – 1988. – № 5. – С. 51–54.

54. Воложин С.И. Хирургия сложных форм крипторхизма / С.И. Воложин // Хирургия. – 1987. – № 8. – С. 87–89.
55. Волчегорский И.А. О роли свободнорадикального окисления липидов в патогенезе хронического простатита / И.А. Волчегорский, Н.И. Тарасов, С.П. Серегин // Урология и нефрология. – 1997. – № 5. – С. 24–25.
56. Воробьева О.А., Леонтьева О.А., Корсак В.С. Влияние морфологии сперматозоидов на частоту оплодотворения и нарушения развития эмбрионов в программе ЭКО // Пробл. репрод., 1998. – № 1. – С. 14–18.
57. Гаврилюк А.М. Чоловічий фактор у патогенезі жіночого непліддя / Гаврилюк А.М., Чоп'як В.В., Наконечний А.Й., Курпіш М. // Мед. аспекти здоров'я чоловіка. – 2011. – № 8 (49). – С. 5–12.
58. Гаврилюк А.М., Чоп'як В.В., Криль І.Й. та співавт. Вплив варикоцеле на чоловічу репродуктивну функцію // Медицинские аспекты здоровья мужчины – 2013. – № 4(10). – С. 35–41.
59. Гаврилюк І.П. До патогенезу безпліддя, викликаного хронічним везікуло-простатитом / І.П. Гаврилюк, С.І. Гаврилюк, М.І. Гаврилюк [та ін.] // Сексологія і андрологія. – Київ, 1998. – Вып. 4. – С. 24–27.
60. Гаврилюк І.П. Алергічні реакції, як наслідок хронічного простатиту і чоловіка безплідність / І.П. Гаврилюк, С.І. Гаврилюк, М.І. Гаврилюк [та ін.] // Сексологія і андрологія. – Київ, 1998. – Вып. 4. – С. 38–41.
61. Галькович К.Р. Иммунохимическое определение концентрации органоспецифических белков эякулята в дифференциальной диагностике хронических воспалительных заболеваний мужской репродуктивной системы / К.Р. Галькович, Д.Ю. Соснин // Урология и нефрология. – 1997. – № 5. – С. 40–42.
62. Гладкова Н.С. Оценка различных методов лабораторной диагностики урогенитальных микоплазм / Н.С. Гладкова, В.И. Киселев, Б.Д. Дарижапова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 2. – С. 43–45.
63. Гладкова А.И. Гормональная регуляция плодovitости мужчин / А.И. Гладкова // Сексологія і андрологія. – Київ, 1998. – Вып. 4. – С. 28–32.
64. Гладкова А.И. Роль пролактина в патогенезе бесплодия / А.И. Гладкова, С.Н. Василатий, И.В. Сидорова // Урология и нефрология. – 1989. – № 5. – С. 38–41.
65. Гладкова А.И. Тестостерон-ингибиновое взаимодействие при мужском бесплодии / А.И. Гладкова, П.Г. Морозов // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 28–30.
66. Глинкина Ж.И. Комплексное генетическое обследование мужчин: программы ИКСИ/ Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 28–30.
67. Горбатюк О.М. Деякі особливості удосконалення профілактики чоловічої неплідності / О.М. Горбатюк // Лікарська справа. – 2000. – № 3–4. – С. 78–80.
68. Горпинченко І.І. Використання імунотропних методів у лікуванні хворих хронічним простатитом / І.І. Горпинченко, Г.И. Дранник, Л.П. Імшинецька, М.І. Бойко [та ін.]. – Метод. рекомендації. – Київ, 1994. – 25 с.
69. Горпинченко И.И. Геронтологическая сексopatология / И.И. Горпинченко. – Киев: Здоров'я, 1991. – 167 с.
70. Горпинченко И.И. Мужское бесплодие в Украине: статистика и тенденции / И.И. Горпинченко, К.Р. Нуриманов, Н.А. Сайдакова, Г.Е. Кононова [и др.] // Здоровье мужчины. – 2012. – № 4. – С. 132–141.
71. Горпинченко И.И. Оценка качественных показателей эякулята у пациентов с бесплодием / И.И. Горпинченко, О.Д. Никитин, С.В. Базалицкая, Ю.В. Гонтарь [и др.] // Здоровье мужчины. – 2012. – № 3. – С. 112–115.
72. Горпинченко І.І. Другий Національний конгрес з андрології з міжнародною участю 12–14 листопада 1999 р., м. Софія, Болгарія / І.І. Горпинченко // Урологія. – 2000. – № 1. – С. 109.

73. Горпинченко И.И. Использование препарата Тивортин при лечении экскреторно-токсического бесплодия у мужчин / И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко // Здоровье мужчины. – 2014. – № 4 (51). – С. 127–130.

74. Горпинченко И.И. Оказание медицинской помощи больным с мужским фактором бесплодия супружеской пары / И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, Л.П. Имшинецкая // Здоровье мужчины. – 2014. – № 4 (51). – С. 137–149.

75. Горпинченко И.И. Простатит в этиологии патоспермии / И.И. Горпинченко // Сексология и андрология. – Киев, 1998. – Вып. 4. – С. 20–24.

76. Горпинченко И.И. Сексология вчера, сегодня и завтра / И.И. Горпинченко // Урология. – 2000. – № 1. – С. 72–74.

77. Горпинченко И.И. Социальные и медицинские аспекты нестабильности семьи в современных условиях / И.И. Горпинченко // Сексология и андрология. – Киев, 1994. – Вып. 2. – С. 4–7.

78. Горпинченко И.И. Ударно-волновая терапия больных хроническим калькулезным простатитом / И.И. Горпинченко, В.Г. Мигов // Здоровье мужчины. – 2012. – № 4. – С. 75–78.

79. Горпинченко И.И. Хламидиоз в урологической и андрологической практике: Метод. рекомендации / И.И. Горпинченко, С.М. Гибнер. – Киев, 2000. – 29 с.

80. Горпинченко І.І. Використання препарату «Стаміна» у сексологічній практиці / І.І. Горпинченко, К.В. Прошаков, Я.О. Мірошников // Урологія. – 1998. – № 1. – С. 73–77.

81. Горпинченко І.І. Використання препарату Таденан у комплексному лікуванні хворих на хронічний простатит / І.І. Горпинченко, К.В. Прошаков // Урологія. – 1998. – № 3. – С. 72–74.

82. Горпинченко І.І. Досвід застосування антигомотоксичної терапії у лікуванні хронічного простатиту / І.І. Горпинченко, Ю.І. Засада, М.О. Іродов // Урологія. – 1999. – № 3. – С. 69–73.

83. Горпинченко І.І. Лазерна рефлексотерапія у лікуванні хворих на хронічний простатит / І.І. Горпинченко, Ю.М. Гурженко // Праці VII пленуму наукового товариства урологів України. – К., 1998. – С. 264–297.

84. Горпинченко І.І. Лікування окремих форм чоловічої неплідності з використанням L-аргініну / І.І. Горпинченко, К.В. Прошаков // Урологія. – 2001. – № 1. – С. 39–43.

85. Горпинченко І.І. Особливості клініки та діагностики хронічного простатиту, ускладненого каменями передміхурової залози / І.І. Горпинченко, І.В. Судариков // Урологія. – 1997. – № 1. – С. 57–60.

86. Горпинченко І.І. Урогенітальний хламідіоз: клініка, діагностика, принципи лікування / І.І. Горпинченко, Л.І. Добровольська, С.М. Гібнер // Урологія. – 2001. – № 1. – С. 51–55.

87. Горюнов В.Г. Результаты лечения экскреторного бесплодия у мужчин / В.Г. Горюнов, В.Н. Буров // Урология и нефрология. – 1995. – № 1. – С. 43–44.

88. Горюнов В.Г. Аномалии семявыносящих путей / В.Г. Горюнов, В.Г. Корнилов, А.А. Микаелян // Урология и нефрология. – 1988. – № 5. – С. 50–53.

89. Горюнов В.Г. Диагностика и лечение бесплодного брака / В.Г. Горюнов, Г.Е. Кузьмин, В.Л. Скитотамиди – М., 1988. – С. 205–220.

90. Горюнов В.Г. Результаты лечения экскреторного бесплодия у мужчин / В.Г. Горюнов, В.Н. Буров // Урология и нефрология. – 1995. – № 1. – С. 43–44.

91. Горюнов В.Г. Транзиторная обтурационная аспермия, транзиторная обтурационная олигоспермия / В.Г. Горюнов, Г.Е. Кузьмин // Урология и нефрология. – 1995. – № 1. – С. 43–44.

92. Горюнов В.Г. Экскреторная аспермия (обзор литературы) / В.Г. Горюнов, А.М. Боровиков, В.Г. Корнилов // Оперативная нефрология. – 1982. – № 12. – С. 22–28.

93. Грицуляк Б.В. Влияние варикоцеле на сперматогенез и интерстициальные эндокриноциты / Б.В. Грицуляк, Н.П. Збирак // Функциональная морфология эндокринных и экзокринных желез. – Киев: Здоровья, 1984. – С. 71–73.

94. Грона В.Н. Заболевания наружных половых органов у детей как причина нарушения репродуктивной функции / Грона В.Н., Фоменко С.А., Бородин А.Д. и др. // Здоровье мужчины. – 2007. – № 2. – С. 162.

95. Гурженко Ю.Н. Использование препарата «Бетадин» в комплексе лечения больных хроническим уретритом и уретропростатитом / Ю.Н. Гурженко, И.В. Судариков, В.М. Красовский // Здоровье мужчины. – 2002. – № 1. – С. 19–20.

96. Гуськов А.Р. Трансуретральное дренирование предстательной железы при хроническом простатите посредством электростимулятора аспиратора «ИНТРАТОН-4» / А.Р. Гуськов, А.И. Васильев, И.Д. Богачева, А.Ю. Кулинич [и др.] // Урология и нефрология. – 1997. – № 1. – С. 34–37.

97. Гуськов А.Р. Ультразвуковой мониторинг трансуретрального дренирования предстательной железы при хроническом простатите электростимулятором – аспиратором «ИНТРАТОН-4» / А.Р. Гуськов, И.Д. Богачева, В.П. Новиков, Г.Б. Яцевич // Урология и нефрология. – 1997. – № 5. – С. 30–35.

98. Данкович Н.А. Лечение бесплодия в Украине: от врача женской консультации к репродуктологу / Н.А. Данкович // Здоров'я України. Педіатрія. Акушерство. Гінекологія. – 2010. – № 4. – С. 3.

99. Дахна Ф.В. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя. Навчальний посібник / за ред. проф. чл.-кор. НАМН України проф. В.В. Камінського та проф. О.М. Юзюка. – Київ, 2011. – 338 с.

100. Демченко А.Н. Диспансеризация и реабилитация лиц с задержкой мужского пубертата (метод. рекомендации) / А.Н. Демченко, И.А. Черкасов. – Харьков, 1978. – 22 с.

101. Дендеберов Е.С., Виноградов И.В. Опыт применения биоконплекса Андродоз для фертилизации больных с идиопатической патоспермией // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2014. – Вып. 41, № 4. – С. 24–26.

102. Деревянко Н.И. Этиологическая структура возбудителей неспецифических урологических заболеваний и динамика их резистентности к широко применяемым антибиотикам / Н.И. Деревянко, Е.М. Котлярова, Е.М. Кондратьева, Л.А. Нефедова [и др.] // Урология и нефрология. – 1997. – № 3. – С. 13–18.

103. Дмитриев Г.А. Препараты офлоксацина в терапии инфекций урогенитального тракта / Г.А. Дмитриев, М.М. Васильев, В.И. Кисина, Т.И. Наволоцкая [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 1996. – № 4. – С. 42–45.

104. Долгопятав Д.Г. Современные аспекты физиологии и биохимии придатка яичка / Д.Г. Долгопятав, А.С. Сегал. // Урология и нефрология. – 1994. – № 3. – С. 52–55.

105. Дранник Г.М. Эффекты цитокинов эякулята на показатели патоспермии у больных с хроническим абактериальным простатитом, осложненным экскреторно-токсическим бесплодием / Г.М. Дранник, И.И. Горпинченко, Т.В. Порошина, К.Р. Нуриманов [и др.] // Здоровье мужчины. – 2013. – № 3 (46). – С. 182–184.

106. Евдокимов В.В. Антиоксидантная терапия при сниженной фертильности у мужчин / В.В. Евдокимов, М.Н. Коршунов, Е.С. Коршунова и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 10. – С. 38–42.

107. Жигунова О. Профилактика возрастного гипогонадизма / Жигунова О. // Медицинские аспекты здоровья мужчины. – 2011. – № 2. – С. 55–62.

108. Иванова В.С. Об опыте использования современных методов диагностики урогенитального хламидиоза / В.С. Иванова, Н.Н. Сигунова, Л.П. Сухова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 5. – С. 62–63.

109. Имшинецкая Л.П. Мужское бесплодие / Имшинецкая Л.П., Сапсай В.И., Сапсай А.В.: под. ред. проф. И.И. Горпинченко – К.: «Аврора плюс», 2005. – 84 с.

110. Имшинецкая Л.П. Клинико-морфологические аспекты аспермии / Л.П. Имшинецкая, И.Ф. Юнда, И.И. Горпинченко [и др.] // Урология и нефрология. – 1991. – № 4. – С. 58–62.
111. Имшинецкая Л.П. Диагностические критерии аспермии / Л.П. Имшинецкая, И.И. Горпинченко, А.М. Романенко, В.Г. Горбов // Врачеб. дело. – 1990. – № 8. – С. 61–63.
112. Имшинецкая Л.П. Возможности и перспективы консервативного лечения мужского бесплодия / Л.П. Имшинецкая // Сексология и андрология. – Киев, 1998. – Вып. 4. – С. 7–12.
113. Имшинецкая Л.П. Гормонотерапия в комплексном лечении мужского бесплодия / Л.П. Имшинецкая, К.Р. Нуриманов, Л.И. Добровольская // Здоровье мужчины. – 2012. – № 3. – С. 121–123.
114. Исаков В.А. Циклоферон: применение в терапии урогенитального хламидиоза и герпетической инфекции / В.А. Исаков, Л.Е. Коваленко, Д.К. Алексеева [и др.]. – СПб., 1997. – 40 с.
115. Исраилов С.Р. Статистический метод ассоциативного анализа ультраструктуры сперматозоонов / С.Р. Исраилов // Врачеб. дело. – 1990. – № 8. – С. 63–65.
116. Ишилова Л.М. Патологическая физиология / под ред. А.Д. Адо и Л.М. Ишиловой. – М.: Медицина, 1993. – 536 с.
117. Каган С.А. Патология сперматогенеза / С.А. Каган. – Л.: Мед., 1969. – 213 с.
118. Кадыров З.А. Двустороннее варикоцеле: эпидемиология, клиника и диагностика / Кадыров З.А., Теодорович О.В., Зокиров О.О. и др. // Урология. – 2007. – № 3. – С. 64–68.
119. Кайдашев И.П. Эволюция понятия «метаболический синдром» и его современное значение [Электронна публікація] / И.П. Кайдашев // Укр. мед. часопис. – 2011.
120. Калинина С.Н. Роль заболеваний, передающихся половым путем, в бесплодном браке / С.Н. Калинина, О.Л. Тиктинский, В.В. Михайличенко // Урология и нефрология. – 1997. – № 1. – С. 37–39.
121. Калинин С.Ю. Клиническая андрология / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзинов. – М.: Практическая медицина, 2009. – 399 с.
122. Калмыкова Т.Д. Макролиды в терапии урогенитального хламидиоза / Т.Д. Калмыкова, Р.Х. Мухамедеев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 4. – С. 37.
123. Камалов А.А. Применение биологически активного комплекса Андродоз® у пациентов с патоспермией и иммунологическим фактором infertility. Результаты мультицентрового клинического исследования / Камалов А.А., Абоян И.А., Ситдыкова М.Э. и др. // Фарматека. – 2014. – № 4. – С. 32–43.
124. Карпухин И.В. К вопросу о классификации мужского бесплодия / Карпухин И.В., Ли А.А. // Вопросы курортологии. – 2007. – № 3. – С. 26–29.
125. Кирзон С.С. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Л.Йегера. [пер. с нем.] С.С. Кирзон, А.П. Портновой / под ред. акад. Р.В. Петрова. – М.: Мед., 1990. – В 3 томах. – Т. 1. – 527 с., Т. 2. – 560 с., Т. 3. – 528 с.
126. Кирпатовский И.Д. Андрологические аспекты оперативного лечения крипторхизма / И.Д. Кирпатовский, О.Х. Макачянов, В.В. Баскаков // Урология и нефрология. – 1986. – № 1. – С. 54–59.
127. Кисина В.И. О тактике терапии урогенитального хламидиоза / В.И. Кисина // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 3. – С. 12–16.
128. Ковалев Ю.Н. Клинико-эпидемиологические аспекты некоторых видов урогенитальных микоплазмозов у больных негонорейными мочеполовыми инфекциями / Ю.Н. Ковалев, К.Б. Теохаров // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 1. – С. 51–53.

129. Корякин М.В. Варикоцеле и бесплодие / М.В. Корякин // Урология и нефрология. – 1988. – № 4. – С. 60–67.
130. Костев Ф.И. Опыт применения полимеразной цепной реакции в мониторинге лечения трихомонадного простатита / Ф.И. Костев, Д.Ф. Тучин, Ю.Г. Асмолов, Р.Б. Чистяков // Сексология и андрология. – Киев, 2000. – Вып. 5. – С. 167–169.
131. Костев Ф.И. Роль генетического исследования в диагностике мужского бесплодия: примеры собственных клинических наблюдений и их теоретическое обоснование / Ф.И. Костев, Р.Б. Чистяков, С.В. Богацкий, А.Н. Зачеславский [и др.] // Здоровье мужчины. – 2013. – № 1 (44). – С. 148–150.
132. Кривошеев Б.Н. Тиберал в терапии урогенитального трихомониаза / Б.Н. Кривошеев, М.Н. Ермаков, Ю.М. Криницина // Вестник дерматологии и венерологии. – 1997. – № 1. – С. 63–65.
133. Кузьмин М.Д. Роль персистирующей микрофлоры в формировании патоспермии / М.Д. Кузьмин, Ю.Б. Иванов, Е.А. Михайлова, О.В. Бухарин // Урология и нефрология. – 1998. – № 2. – С. 46–48.
134. Кузьмин М.Д. Применение лизоцима при лечении мужского бесплодия / М.Д. Кузьмин, Ю.Б. Иванов, О.В. Бухарин // Урология и нефрология. – 1998. – № 3. – С. 46–48.
135. Кулаков В.И. Новые технологии и научные приоритеты в акушерстве и гинекологии / Кулаков В.И. // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 5–7.
136. Курило Л.Ф. Роль аномалии хромосом в развитии бесплодия, связанного с нарушением сперматогенеза [Электронный ресурс] / Курило Л.Ф., Кузина Н.Ю., Савельева А.П. и др. // Проблемы репродукции. – 1998. – № 2. – Режим доступа: http://www.rusmedserv.com/problreprod/1998/2/article_82.html
137. Курило Л.Ф. Структура генетически обусловленных заболеваний органов половой системы человека / Л.Ф. Курило, Т.М. Сорокина, В.Б. Черных и др. // Андрология и генитальная хирургия. – 2011. – № 3. – С. 17–26.
138. Леонтьева О.А., Воробьева О.В. Сравнительный анализ морфологии сперматозоидов человека: нативный эякулят – прогрессивно подвижная фракция. // Проблемы репродукции. – 1999. – № 3. – С. 29–36.
139. Лесовой В.Н. Значение микст-инфекции в формировании бесплодия у мужчин / В.Н. Лесовой, А.В. Аркатов, В.Ю. Мацак // Сексология и андрология. – Киев, 2000. – Вып. 5. – С. 94–96.
140. Лесовой В.Н. Озонотерапия в комплексном лечении мочепополового хламидиоза / В.Н. Лесовой, В.И. Савенков // Сексология и андрология. – Киев, 2000. – Вып. 5. – С. 169–170.
141. Лесовой В.Н. Оценка спермы человека традиционным методом и с помощью компьютерного анализа / В.Н. Лесовой, Т.К. Энтина, М.В. Швец, Н.Н. Чуб // Сексология и андрология. – Киев, 2000. – Вып. 5. – С. 75–77.
142. Литвинец Е.А. Клацид в комплексном лечении хламидийной инфекции / Е.А. Литвинец, В.О. Фишук // Урология. – 2000. – № 1. – С. 86–87.
143. Лоран О.Б. Андрол в лечении секреторного бесплодия и климактерического синдрома у мужчин / О.Б. Лоран, А.С. Сегал, О.М. Супруга // Урология и нефрология. – 1999. – № 3. – С. 41–44.
144. Лоран О.Б. Опыт применения КВЧ-терапии у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и ее сочетанием с хроническим простатитом / О.Б. Лоран, Я.Л. Дунаевский, А.С. Сегал // Урология и нефрология. – 1996. – № 6. – С. 37–39.
145. Лужицкий Є.В. Концентрація вільного тироксину та тиротропину в спермі у неплідних чоловіків / Є.В. Лужицкий, Н.О. Ковпан, С.К. Кобяков, Г.А. Зубкова // Сексология и андрология. – Киев, 2000. – Вып. 5. – С. 78–79.

146. Лукман И. Махамад. Оптимизация терапии хронического трихомонадного простатитовезикулита с помощью ректального ионофореза орнидазола и прогноз фертильности / Лукман И. Махамад // Здоровье мужчины. – 2012. – № 2. – С. 180–183.
147. Лучицкий Е.В. Андрогенодефицитные состояния у мужчин с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа: патогенетическая роль и возможность коррекции / Лучицкий Е.В., Тронько Н.Д. // Избранные лекции по клинической андрологии: под. ред. Е.В. Лучицкого и В.А. Бондаренко – Киев, Харьков: Изд-во ООО фирма «Нова Софт», 2010. – С. 115–143.
148. Лучицкий Е.В. Спермамін в комплексному лікуванні чоловічої неплідності / Е.В. Лучицкий // Сексология и андрология. – Киев, 2000. – Вып. 5. – С. 91–92.
149. Люлько А.А., Стусь В.П. Влияние ионизирующего излучения на половую функцию и сперматогенез. / Монография. – Днепропетровск: Пороги, 1995. – 257 с.
150. Люлько А.В. Влияние экспериментального варикоцеле на адгезивные свойства нервных клеток / А.В. Люлько, А.Л. Суварян, Г.О. Ушакова // Урология. – 2011. – № 2 (57). – С. 40–54.
151. Люлько А.В., Суварян А.Л. Гормональные нарушения при варикоцеле // Урология. – 2012. – № 2 (61) – С. 33–40.
152. Люлько О.В., Стусь В.П. Стан сперматогенної та гормональної функції яєчок у чоловіків з варикоцеле до і після оперативного втручання. // Урологія. – 2002. – Т.6, № 4. – С. 69–73.
153. Люлько А.В. Варикоцеле и функция яичек / А.В. Люлько, П.С. Кондрат, Ц.К. Боржиевский // Урология и нефрология. – 1978. – № 4. – С. 57–61.
154. Люлько А.В. Гормональный механизм нарушения сперматогенеза при варикоцеле / А.В. Люлько, А.Л. Суварян // Урология. – 2012. – № 4 (63). – С. 68–77.
155. Люлько А.В. Хронический простатит как причина бесплодного брака // 4-я обл. науч.-практ. конф. по региональной комплексно-целевой программе «Здоровье» / А.В. Люлько, А.В. Прохоренко. – Днепропетровск, 1987. – С. 139–140.
156. Люлько О.В. Використання продуктів бджільництва у комплексному лікуванні хронічного простатиту / О.В. Люлько, В.П. Стусь // Урологія. – 1998. – № 3. – С. 64–67.
157. Люлько О.О. Клініко-гістологічні аспекти при лікуванні хворих на хламідійний уретропростатит / О.О. Люлько, Абу-Ебейд Ахмад Мохаммед // Урологія. – 1999. – № 2. – С. 65–68.
158. Люлько О.О. Обґрунтування та використання багатокomпонентних супозиторіїв при лікуванні хронічних простатитів / О.О. Люлько, Абу-Ебейд Ахмад Мохаммед // Урологія. – 1997. – № 3. – С. 56–59.
159. Мавров И.И. Половые болезни / И.И. Мавров. – Киев: Укр. Энциклопедия, М.: АРТ-Пресс, 1994. – С. 219–244.
160. Мазо Е.Б. Роль нарушений минералоглюкокортикоидной функции надпочечников в развитии бесплодия у больных с левосторонним варикоцеле / Е.Б. Мазо, М.В. Корякин, Ю.В. Кудрявцев [и др.] // Урология и нефрология. – 1989. – № 2. – С. 38–45.
161. Мазо Е.Б. Роль функциональной взаимосвязи надпочечников и яичек в патогенезе бесплодия у больных с левосторонним варикоцеле / Е.Б. Мазо, М.В. Корякин, Л.П. Евсеев, А.С. Акопян // Урология и нефрология. – 1990. – № 2. – С. 50–58.
162. Мазо Е.Б. Новое в лечении мужского бесплодия при варикоцеле / Е.Б. Мазо, М.В. Корякин. – М.: ИННОВА, 1992. – 170 с.
163. Максим'юк Г.В. Співвідношення вмісту іонів Са, Na, К і концентрація спермій у спермі чоловіків / Г.В. Максим'юк, З.Д. Воробець, В.М. Беседін [та ін.] // Мед. хімія. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 65–67.
164. Маргітич В.М. Ушкодження ліпідів сперматозоонів як важливий фактор патогенезу неплідності у чоловіків з олігозооспермією / В.М. Маргітич, Н.М. Гула, І.І. Горпинченко [та ін.] // Урологія. – 2001. – № 1. – С. 44–49.

165. Матвійчук Л.А. Вплив хламідійної інфекції на безпліддя у шлюбі / Л.А. Матвійчук // Сексологія і андрологія. – Київ, 1998. – Вип. 4. – С. 69–71.
166. Медков В.М. Демографія. – М.: Инфра-М, 2008. – 460 с.
167. Миланов Н.О. Устранение протяжных дефектов семявыносящего протока / Н.О. Миланов, Я.С. Гилис, А.М. Боровиков // Урология и нефрология. – 1989. – № 5. – С. 31–35.
168. Минович Д.Ю. Применение зональной декомпрессии в реабилитации больных хроническим простатитом / Д.Ю. Минович, А.Д. Бородин, А.Б. Матийцев // Сексологія і андрологія. – Київ, 1998. – Вип. 4. – С. 43–45.
169. Минович Д.Ю. Микрофлора уrogenитального тракта у чоловіків, стражданих хламідіозом / Д.Ю. Минович, А.Б. Матвійцев, І.А. Бабюк, А.В. Чурилов // Сексологія і андрологія. – Київ, 2000. – Вип. 5. – С. 153–155.
170. Мирский В.Е. Руководство по детской и подростковой андрологии (организационно-клинические аспекты) / Мирский В.Е., Ришук С.В. – СПб.: Спецлит, 2008. – 319 с.
171. Михайличенко В.В. Лечение и профилактика бесплодия у мужчин: учеб. пособие для врачей-слушателей / В.В. Михайличенко. – Л.: Ленингр. гос. ин-т усовершенш. врачей им. С.М. Кирова, 1987. – 19 с.
172. Молочков В.А. Уrogenитальный трихомониаз и ассоциированные уrogenитальные инфекции (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / В.А. Молочков // Рос. журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 3. – С. 48–56.
173. Морозов П.Г. Мужское бесплодие: прецизионная диагностика / П.Г. Морозов. – Кишинев: Штиинца, 1990. – 85 с.
174. Мохорт В.А. Магнитотерапия хронического простатита / В.А. Мохорт, В.И. Вошула // Урология и нефрология. – 1998. – № 5. – С. 18–19.
175. Мухтаров А.М. Хирургическая андрология / А.М. Мухтаров, Д.Д. Мурванидзе. – Ташкент: Медицина, 1988. – 293 с.
176. Неймарк А.И., Алиев Р.Т. Значение исследования энзимов спермальной плазмы в патогенезе относительного мужского бесплодия // Урология и нефрология. – 2000. – № 3. – С. 34–37.
177. Неймарк А.И. Влияние термотерапии на состояние предстательной железы по данным УЗИ / А.И. Неймарк, Р.В. Янаков // Урология и нефрология. – 1997. – № 1. – С. 32–34.
178. Неймарк А.И. Изменение уровня энзимов спермы у мужчин с бесплодием / А.И. Неймарк, А.В. Фидиркин, Р.Т. Алиев // Урология и нефрология. – 1998. – № 2. – С. 44–45.
179. Нешков Н.С. О состоянии фертильности у больных простатовезикулитом, инфицированных трихомониазом / Н.С. Нешков, В.Р. Пепенін, Д.В. Радионов [и др.] // Сексологія і андрологія. – Київ, 2000. – Вип. 5. – С. 98–100.
180. Никитин А.И. Факторы среды и репродуктивная система человека. // Морфология. – 1998. – № 6. – С. 7–16.
181. Никитин О.Д. Аномалии половых хромосом при мужской инфертильности / О.Д. Никитин, С.В. Базалицкая // Здоровье мужчины. – 2011. – № 4. – С. 151–155.
182. Никитин О.Д. Хромосомные аберрации в кариотипе и половых клетках мужчин с нарушением репродуктивной функции / О.Д. Никитин, Ю.В. Гонтарь, И.Е. Ильин // Здоровье мужчины. – 2011. – № 2. – С. 161–164.
183. Никитин А.И. Вредные факторы среды и репродуктивная система человека (ответственность перед будущими поколениями). — СПб.: «ЭЛБИ-СПб.», 2005. – 216 с.
184. Никифоров О.А. Варикоцеле и инфертильность мужчин / Никифоров О.А., Бачурин В.И., Гриневич С.А. // Український науково-практичний журнал урологів, андрологів та нефрологів. – 2009. – № 3. – С. 56–58.

185. Николаев А.А. Общая репродуктология: Структурно-функциональная и биохимическая организация мужской репродуктивной системы: Руководство / Николаев А.А., Луцкий Д.Л. – Астрахань, 1998. – 143 с.
186. Николаев А.А. Активность ферментов спермоплазмы в эякулятах различной фертильности / А.А. Николаев, Д.Л. Луцкий, В.А. Бочаковский, Л.В. Ложкина // Урология и нефрология. – 1997. – № 5. – С. 35–39.
187. Николаев А.А. Обмен железа и негемовых ферропротеинов в эякулятах различной фертильности / А.А. Николаев, Д.Л. Луцкий, Н.Н. Николаева, Л.В. Ложкина // Урология и нефрология. – 1998. – № 3. – С. 27–31.
188. Николаев А.А. Применение селена для коррекции субфертильности у мужчин / А.А. Николаев, Д.Л. Луцкий, Л.В. Ложкина, В.А. Бочановский [и др.] // Урология и нефрология. – 1999. – № 4. – С. 29–32.
189. Николаев А.А. Белковый спектр эякулятов различной фертильности / А.А. Николаев, Д.Л. Луцкий, Л.В. Ложкина // Урология и нефрология. – 1998. – № 3. – С. 32–35.
190. Овсянникова Т.В., Корнеева И.Е. Бесплодный брак. // Акуш. и гин. – 1998. – № 1. – С. 32–36.
191. Ориэл Дж. Р. Хламидиоз / Дж.Р. Ориэл, Дж.Д. Риджуэй. – М.: Медицина, 1984. – 190 с.
192. Остин К. Гормональная регуляция размножения у млекопитающих / К. Остин, Р. Шорт. [пер. с англ.]. – М.: Мир, 1987. – С. 73–117.
193. Павлов А.Р. Взаимодействие карнозина с супероксидными радикалами в водных растворах / Павлов А.Р., Ревина А.А., Дупин А.М. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1990. – Т. 110, № 10. – С. 391–393.
194. Паньків В.І. Ожиріння як медико-соціальна проблема / В.І. Паньків // Практична ангіологія. – 2006. – № 4. – С. 36–42.
195. Переверзев А.С. Влияние гипотермии мошонки на сперматогенез при варикоцеле / А.С. Переверзев, Ю.М. Згонник // Урология. – 1986. – № 20. – С. 92–96.
196. Передерий В.Г. Ожирение: междисциплинарный вызов медицине XXI века / Передерий В.Г. // Здоров'я України. – 2010. – № 10 (239). – С. 22–24.
197. Першуков А.И. Клиническая оценка объема эякулята / А.И. Першуков // Сексология и андрология. – Киев, 2000. – Вып. 5. – С. 77–78.
198. Першуков А.И. Принципы обследования больных хроническим необструктивным везикулитом / А.И. Першуков // Сексология и андрология. – Киев, 2000. – Вып. 5. – С. 158–160.
199. Порудоминский И.М. Бесплодие у мужчин / И.М. Порудоминский. – Л.: Медгиз, 1964. – 127 с.
200. Потекаев Н.С. Джозамицин (вильпрафен) в терапии урогенитального хламидиоза / Н.С. Потекаев, М.Г. Пашинян, А.Г. Пашинян, Н.Н. Потекаев [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 1. – С. 48–51.
201. Потин В.В. Гонадотропная недостаточность у мужчин с нарушениями сперматогенеза / В.В. Потин, Т.И. Устинкина // Проблемы эндокринологии. – 1989. – Т. 35, № 2. – С. 3–6.
202. Проскура О.В. Неспецифические простатиты и везикулиты: Руководство по клинической урологии / Под ред. А.Я. Пытеля. – М. – 1970. – С. 193–208.
203. Проценко Т.В. Хламидиоз: принципы диагностики, лечения, стратегия мониторинга: метод. рекомендации / Т.В. Проценко. – Донецк, 1998. – 13 с.
204. Прощаков К.В. Энзимотерапия в комплексном лечении эскреторнотоксического бесплодия / К.В. Прощаков, А.И. Першуков // Сексология и андрология. – Киев, 2000. – Вып. 5. – С. 90–91.
205. Пытель Ю.А. О патогенезе варикозного расширения вен семенного канала / Ю.А. Пытель, В.О. Ким // Хирургия. – 1987. – № 8. – С. 82–87.

206. Райцина С.С. Об аутоиммунной природе нарушения сперматогенеза при моделировании варикоцеле на крысах / С.С. Райцина, А.В. Курносов, И.М. Яровая [и др.] // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1979. – Т. 87, № 1. – С. 44–48.
207. Райцина С.С. Гематотестикулярный барьер / С.С. Райцина // Современные проблемы сперматогенеза. – М.: Наука, 1982. – С. 191–224.
208. Рачков А.К. Биологически активные продукты пчеловодства и создание новых лекарственных препаратов для лечения импотенции и бесплодия у мужчин / А.К. Рачков, Р.Д. Сейфулла, М.А. Рачкова // Апитерапия сегодня: тез. докл. 4-й науч.-практ. конф. по апитерапии. – Рыбное, 1995. – С. 129–132.
209. Рингач Н.О. Покращення репродуктивного здоров'я населення як напрям поліпшення умов реалізації дітородної активності / Н.О.Рингач // Medix anti-aging. – 2010. – № 3. – С. 46–50.
210. Родионов А.Н. Справочник по кожным и венерическим заболеваниям / А.Н. Родионов. – Санкт-Петербург: Практ. медицина, 1997. – 256 с.
211. Романенко Г.Ф. Международная конференция «Сексуальное здоровье человека на рубеже веков: проблемы, профилактика, диагностика и лечение» / Г.Ф. Романенко, О.Б. Ломовцева, О.Ф. Филон, Е.С. Голубева [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 2. – С. 66–69.
212. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью: Пер. с англ. / ВОЗ (Женева). – 4-е изд. – М.: МедПресс, 2001. – 144 с.
213. Рыкова О.В. Диагностика гиперпролактинемии у мужчин: лабораторные аспекты / О.В. Рыкова // Здоровье мужчины. – 2014. – № 4 (51) – С. 32–34.
214. Cookson M.S. Can semen analysis predict the presence of antisperm antibodies in patients with primary infertility? / M.S. Cookson, M.A. Witt, K.T. Kimball, J.F. Grantmyre [et al.] // World J. Urology. – 1995. – Vol. 13, N 5. – P. 318–322.
215. Савельева А.П. Структура хромосомной патологии среди пациентов с мужским бесплодием и патозооспермией: Дис... канд. биол. наук: 03.00.15, 03.00.25 / Анна Петровна Савельева; РАМН, ГУ «Медико-генетический научный центр». – Москва, 2002. – 167 с.
216. Садіков С.В. Роль порушень функціонального взаємозв'язку сім'яників та передміхурової залози у патогенезі неплідності: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / С.В. Садіков. – Київ, 1997. – 20 с.
217. Сексология и андрология / под ред. акад. А.Ф.Возианова и проф. И.И.Горпинченко. – Киев: Абрис, 1997. – 870 с.
218. Сердюк А.М., Стусь В.П., Ляшенко В.І. Екологія довкілля та безпека життєдіяльності населення у промислових регіонах України: Монографія. – Дніпропетровськ: Пороги, 2011. – 486 с.
219. Скидан Н.И. Структурные характеристики жидкокристаллических фаз секрета предстательной железы при простатите хламидийной этиологии / Н.И. Скидан, Е.В. Кононенко, В.А. Аковбян // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 1. – С. 11–14.
220. Скрипкин Ю.К., Шарапова Г.Я., Селицкий Г.Д. Болезни, передающиеся при половых контактах. – Медицина. – 1985. – 284 с.
221. Соколова Г.А. Кандидоз мочеполовых органов у мужчин / Г.А. Соколова, П.А. Сильниций // Вестник дерматологии и венерологии. – 1997. – № 2. – С. 65.
222. Спиридоненко В.В. Специфическая иммуноглобулинотерапия урогенитального хламидиоза – новые «старые» возможности / В.В. Спиридоненко // Здоровье мужчины. – 2011. – № 1. – С. 177–182.
223. Степанова Ж.В. Терапевтическая эффективность орунгала при дермофитиях и кандидозе / Ж.В. Степанова, Ю.К. Скрипкин // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 4. – С. 56–58.

224. Стехун Ф.И. К вопросу о причинах и профилактике бесплодия мужчин / Ф.И. Стехун. – М., 1983. – 11 с. – Деп. В ВНИИМИ МЗ СССР, № 7000.83.
225. Стусь В.П. Клініко-епідеміологічна характеристика сексуальних розладів безплідних чоловіків / В.П. Стусь, Е.М. Білецька, Н.М. Онул, М.Ю. Поліон // Урологія. – 2014. – Т.8, № 1 (68). – С. 25–30.
226. Стусь В.П. Хронический простатит. – Днепропетровск: «Пороги», 1996. – 68 с.
227. Стусь В.П. Биомониторинг тяжелых металлов в крови и эякуляте мужчин с идиопатическим бесплодием / В.П. Стусь, Н.Ю. Полион, Н.В. Салькова, И.А. Губарь // Урология. – 2014. – № 1 (68). – С. 31–35.
228. Стусь В.П., Білецька Е.М., Онул Н.М., Поліон М.Ю. Вміст важких металів в індикаторних біосередовищах фертильних та інфертильних чоловіків, які мешкають на урбанізованих територіях // Медичні перспективи. – 2015. – №1. – С. 111–116.
229. Стусь В.П., Білецька Е.М., Онул Н.М., Полион Н.Ю. Характеристика сексуальних розладів безплідних чоловіків // Материалы научно-практической конференции «Урология. Андрология. Нефрология. – 2014». – Харьков, 2014. – С.117.
230. Стусь В.П., Поліон М.Ю. Вплив ксенобіотиків на фертильність чоловіків (огляд літератури) // Здоровье мужчины. – 2011. – № 4. – С. 40–43.
231. Стусь В.П., Поліон М.Ю., Семенюк М.Ю. Генетичні причини чоловічого безпліддя // Урологія. – 2012. – Т.16, № 4. – С. 78–82.
232. Стусь В.П., Поліон М.Ю. Регіональні особливості чоловічого безпліддя – основа удосконалення лікувально-профілактичних заходів // Здоровье мужчины. – 2016. – № 1 (56). – С.162.
233. Стусь В.П., Поліон М.Ю. Спосіб комплексного лікування ідіоматичного чоловічого безпліддя // Патент на корисну модель / №100546 МПК (2015.01) А61К 31/00 А61К 31/315(2006.01) А61К 31/355(2006.01) 27.07.2015, Бюл. №14.
234. Стусь В.П., Поліон М.Ю. Чоловіче безпліддя – соціальний аспект // Материалы научно-практической конференции «Урология. Андрология. Нефрология. – 2016». – Харьков, 2016. – С.160–163.
235. Стусь В.П., Поліон М.Ю., Салькова Н.В., Губарь І.О. Біомоніторинг важких металів у крові та еякуляті чоловіків з ідіопатичним безпліддям. // Урологія. – 2014. – Т.18, № 1. – С. 31 – 36.
236. Стусь В.П., Сайдакова Н.О., Полион М.Ю. Епідеміологія чоловічого безпліддя в Україні: особливості, тенденції // Урологія. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 42–53.
237. Стусь В.П. Влияние ксенобиотиков на фертильность мужчин (обзор литературы) / В.П. Стусь, Н.Ю. Полион // Здоровье мужчины. – 2011. – № 4. – С. 40–42.
238. Стусь В.П. Генетические причины мужского бесплодия / В.П. Стусь, Н.Ю. Полион, М.Ю. Семенюк // Урология. – 2012. – № 4 (63). – С. 78–81.
239. Стусь В.П. Гормональные изменения при хроническом простатите и их коррекция / В.П. Стусь, А.Л. Суварян // Урология. – 2007. – № 3–4. – С. 56–60.
240. Стусь В.П. Содержание тяжелых металлов в тканях мочеполовых органов жителей интенсивного промышленного региона / В.П. Стусь. // Урология. – 2006. – № 4. – С. 30–36.
241. Стусь В.П. Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов в биосубстратах жителей региона с развитой уранодобывающей и ураноперерабатывающей промышленностью / В.П. Стусь // Урология. – 2007. – № 2. – С. 30–39.
242. Стусь В.П., Полион Н.Ю. Эпидемиология мужского бесплодия в Украине: особенности, тенденции // Сборник тезисов 11-го Конгресса профессиональной Ассоциации андрологов России, 25-28 мая, – Сочи, Дагомыс, 2016. – С.105.
243. Стусь В.П., Салькова Н.В, Губарь И.А., Полион Н.Ю. Содержание тяжелых металлов в биосубстратах мужчин с идиопатическим бесплодием // Материалы научно-практической конференции «Урология. Андрология. Нефрология. – 2014». – Харьков, 2014. – С.121.

244. Суварян А.Л. Роль центральной нервной системы в развитии бесплодия при варикоцеле / А.Л. Суварян // Урология. – 2011. – № 1 (56). – С. 63–73.
245. Судариков И.В. Цитеал як уроантисептик в урології / І.В. Судариков, В.М. Кра-совський // Здоровье мужчины. – 2002. – № 1. – С. 51–52.
246. Сухих Г.Т. Мужское бесплодие / Г.Т. Сухих, В.А. Божedomов. – М.: Эксмо, 2009. – 240 с.
247. Тер-Аванесов Г.В. Клиническое применение андриола в гормонотерапии мужского бесплодия / Г.В. Тер-Аванесов, Т.В. Овсянникова, Н.Д. Фанченко, Ю.Д. Ба-лика // Урология и нефрология. – 1997. – № 4. – С. 29–32.
248. Терещенко А.В. Аномалии семявыносящей системы при крипторхизме / А.В. Терещенко, В.Ф. Петербургский, В.Н. Еременко // Урология и нефрология. – 1987. – № 1. – С. 19–22.
249. Тиктинский О.Л. Андрология / О.Л. Тиктинский, С.Н. Калинина, В.В. Михай-личенко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 576 с.
250. Тиктинский О.Л. Половая функция после оперативного лечения острого эпи-дидимита / О.Л. Тиктинский, В.В. Михайличенко, С.Н. Калинина, К.Ф. Коро-вин // Урология и нефрология. – 1991. – № 2. – С. 50–54.
251. Тиктинский О.Л. Электролазерная терапия на аппарате «Ярило» у больных хроническим хламидийным простатитом / О.Л. Тиктинский, С.Н. Калинина, Л.И. Но-викова, Е.А. Мишанин [и др.] // Урология и нефрология. – 1997. – № 4. – С. 25–29.
252. Тиктинский О.Л. Заболевания половых органов у мужчин / О.Л. Тиктин-ский, И.Ф. Новиков, В.В. Михайличенко. – Л.: Медицина, 1985. – 294 с.
253. Трещенков Э.А. Исследование фрагментации ДНК сперматозоидов у муж-чин в бесплодных браках / Э.А. Трещенков, С.Г. Жабин, И.И. Павленко // Мат-лы XX ежегодной междунар. конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». – 2010. – С. 64–65.
254. У.Б. Бабский, А.А. Зубков, Г.И. Косицкий, Б.И. Ходоров // Физиология че-ловека. – М.: Медицина. – 1972. – 655 с.
255. Устинкина Т.И. Сперматогенная и эндокринная функции яичек при варико-целе / Т.И. Устинкина // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродук-тивной функции женщины: материалы 20-й науч. сессии НИИ акушеров и гинеколо-гов. – Л., 1991. – С. 164–165.
256. Филиппов О.С. Причины мужского бесплодия в Сибири / О.С. Филиппов, А.А. Радионченко // Урология и нефрология. – 1997. – № 4. – С. 33–34.
257. Фітьо І.С. Комбіноване лікування екскреторних форм чоловічої безпліднос-ті / І.С. Фітьо // Сексологія і андрологія. – Київ, 1998. – Вып. 4. – С. 32–35.
258. Халдин А.А. Тактика лечения урогенитального хламидиоза у больных с па-тологией пищеварительной системы / А.А. Халдин // Рос. журнал кожных и венери-ческих болезней. – 2000. – № 3. – С. 56–58.
259. Хамаганова И.В. Предварительные результаты применения далацина Ц (клиндамицина) в лечении хламидиоза / И.В. Хамаганова, А.О. Олисов, Е.П. Жере-хов // Вестник дерматологии и венерологии. – 1997. – № 5. – С. 73–74.
260. Хитрова А.Н. Трансректальное ультразвуковое исследование как метод ди-агностики мужского бесплодия / А.Н. Хитрова, Г.И. Назаренко // Ультразвуковая ди-агностика предстательной железы в современной урологии. – М., 2012. – С. 223–233.
261. Хрянин А.А. Лечение урогенитального хламидиоза / А.А. Хрянин, С.Г. Лы-кова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 4. – С. 46–47.
262. Цветкова П. Цитогенетическое исследование яэкулята при мужском бес-плодии / П. Цветкова, И. Бабюк, С. Иванова, И. Илиева // Здоровье мужчины. – 2012. – № 3. – С. 116–117.
263. Чеботарев В.В. Пефлацин в лечении больных хламидиозом / В.В. Чебота-рев // Вестник дерматологии и венерологии. – 1996. – № 5. – С. 68–69.

264. Чеботарев В.В. Хронический простатит – вопросы патогенеза / В.В. Чеботарев, М.М. Кулагина // Вестник дерматологии и венерологии. – 1997. – № 3. – С. 17–21.
265. Чеботарев В.В. Хронический простатит – кому лечить? / В.В. Чеботарев // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 2. – С. 72–73.
266. Чернышов В.П. Экспериментальный уро-, (уретро-) генный эпидидимит на собаках: моделирование, состояние сперматогенеза, аутоиммунные и аллергические реакции / В.П. Чернышов // Физиол. журнал. – 1978. – Т. 24, № 4. – С. 482–488.
267. Чиркова Е.Ю. Использование метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для обнаружения генетических изменений у мужчин с нарушением сперматогенеза / Чиркова Е.Ю., Иванова Д.Д., Литвинов С.С. // Андрология и генитальная хирургия. – 2011. – № 2. – С. 125–126.
268. Шабад А.Л. Острый эпидидимит в эксперименте и клинике / А.Л. Шабад, В.Л. Чиненый, В.И. Кирпатовский, Ю.В. Кудрявцев // Урология и нефрология. – 1994. – № 3. – С. 17–20.
269. Шаляпина В.Г. Эндокринология репродукции – Л.: Наука, 1991. – 189 с.
270. Шаповал В.И. Компьютерная морфология сперматозоидов первого порядка в диагностике некоторых форм мужского бесплодия / В.И. Шаповал, П.Г. Морозов, Э.К. Арнольди, В.И. Макарь; Харьков. мед. ин-т. – Харьков, 1989. – 7 с. – Деп. В НПО «Союзмединформ» 04.08.89, № 18425.
271. Шаронин В.О. Дисомия хромосом в половых клетках мужчин при нарушении сперматогенеза / Шаронин В.О., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В. и др. [Электронный ресурс] // Проблемы репродукции. – 1999. – № 1. – Режим доступа: http://www.rusmedserv.com/problreprod/1999/1/article_145.html.
272. Шахтмейстер И.Я. Рокситромицин (рулид) в терапии урогенитального хламидиоза / И.Я. Шахтмейстер // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 1. – С. 59.
273. Шинский Г.Э. Эпидемиологические аспекты хламидийной инфекции / Г.Э. Шинский, В.А. Мерзляков, С.Б. Тимофеева // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 1. – С. 11–13.
274. Шмид Ф. Современные представления о гомотоксических фазах Pekkbebera / Ф. Шмид // Биологическая терапия. – 1997. – № 1. – С. 16–21.
275. Шупегин В.В. Патогенетическое обоснование некоторых методов терапии мужской инфертильности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Н.Новгород., 2003. – 23 с.
276. Щеплев П.А. Классификация простатитов / П.А. Щеплев // Простатит: под ред. П.А. Щеплева. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – С. 55–65.
277. Юнда И.Ф. Болезни мужских половых органов / И.Ф. Юнда. – К.: Здоровье, 1989. – 270 с.
278. Юнда И.Ф. Простатиты / И.Ф. Юнда. – Киев: Здоровья, 1987. – 192 с.
279. Юнда И.Ф. Эндокринная диагностика при болезнях половых органов и половых расстройствах у мужчин: метод. рекомендации / И.Ф. Юнда, Л.П. Имшинецкая. – Киев: Здоровья, 1977. – 22 с.
280. Abad C. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA / Abad C., Amengual M.J., Gosálvez J. et al. // *Andrologia*. – 2013. – Vol. 45, N 3. – P. 211–216.
281. Abd-Allah A.R. Proinflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine / Abd-Allah A.R., Helal G.K., Al-Yahya A.A. et al. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2009. – Vol. 2, N 2. – P. 73–81.
282. Abdel-Hamid I.A., El Naggat E.A., El Gilany A.H. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. // *Int J Impot Res.* – 2001. – Vol. 13 (1). – P. 41–45.

283. Acacio B.D., Gottfried T., Israel R., Sokol R.Z. Sperm counts in Southern California are stable: evaluation of a large cohort of men presenting for a screening semen analysis. *Fertil Steril*, 1999. – 71 (Suppl 1). – 19 p.
284. Acar H. Incidence of chromosome 8, 10, X and Y aneuploidies in sperm nucleus of infertile men detected by FISH / Acar H., Kilinc M., Cora T. et al. // *Urologia Internationalis*. – 2000. – Vol. 64. – P. 202–208.
285. Adami H., Bergstrom R., Mohner M. et al. Testicular cancer in nine Northern European countries. *Int J Cancer*, 1994. – V. 59. – P. 33–41.
286. Adamopoulos D.A., Pappa A., Nicopoulos S. et al. Seminal volume and total sperm number trends in men infertility clinics in the Greater Athens area during the period 1977–1991. *Hum Reprod*, 1996. – V. 11. – P. 1936–1941.
287. Adamopoulos D.A. Endocrine effects of testosterone undecanoate as a supplementary treatment to menopausal gonadotropins or tamoxifen citrate in idiopathic oligozoospermia / D.A. Adamopoulos, S. Nicopoulou, N. Kapolla, P. Vassipoulos [et al.] // *Fertility Sterility*. – 1995. – Vol. 64, N 4. – P. 818–824.
288. Adamopoulos D.A., Pappa A., Billa E., Nicopoulou S., Koukkou E., Michopoulos J. Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia. // *Fertil Steril*. – 2003. – Vol. 80 (4). – P. 914–20.
289. Agarwal A., Nallella K.P., Allamaneni S.S., Said T.M. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature // *Reprod. Biomed. Online*. – 2004. – Vol. 8, N 6. – P. 616–627.
290. Agarwal A., Said T.M. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. // *BJU Int*. – 2005. – Vol. 95 (4). – P. 503–7.
291. Agarwal A., Virk G., Ong C., du Plessis S.S. Effect of oxidative stress on male reproduction // *World J. Men's Health*. – 2014. – Vol. 32, N 1. – P. 1–17.
292. Ahlqren G. Impaired secretory function of the prostate in men with oligoasthenozoospermia / G. Ahlqren, G. Rannevik, H. Lilja // *J. Andrology*. – 1995. – Vol. 16, N 6. – P. 491–498.
293. Aitken R.J., Baker H.W. Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good samaritans? // *Hum Reprod*. – 1995. – Vol. 10 (7). – P. 1736–9.
294. Aitken R.J., Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome // *Reproduction*. – 2001. – Vol. 122, N 4. – P. 497–506.
295. Aktan G. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk? / Aktan G., Dogru-Abbasoglu S., Kucukgergin C. et al // *Fertil. Steril*. – 2013. – Vol. 99, N 5. – P. 1211–1215.
296. Alam Sh. Анализ спермы / Alam Sh., Nieschlag E., Behre H.M. // *Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: под ред. акад. РАН и РАМН проф. И.И. Дедова: пер. с англ.* / Alam Sh. Niederberger C. – М.: МИА, 2005. – С. 47–54.
297. Alexander R.B., Ponniah S., Hasday J., Hebel J.R. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. // *Urology*. – 1998. – Vol. 52 (5). – P. 744–749.
298. Amer M. Testicular sperm extraction: impact to testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optional time for repetition / Amer M., Haggag S.E., Moustafa T., Abd El-Naser, Zohdy W. // *Hum Reprod*. – 1999. – Vol. 14 (12). – P. 3030–3034.
299. Anapliotou M.L. Seminal fibronectinlike antigen and transferrin concentrations in infertile and fertile men / M.L. Anapliotou, N. Gouladris, R. Douvara // *Andrologia*. – 1995. – Vol. 27, N 3. – P. 137–142.
300. Andersson A.M., Jorgensen N., Frydelund-Larsen L., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E. Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2004. – Vol. 89 (7). – P. 3161–7.

301. Anonymous. Les resultats de la FIV classique dans les hypofertilités masculine / Anonymous // *Contraception, Fertilité, Sexualité*. – 1995. – Vol. 23, N 7–8. – P. 498–501.
302. Argawal A., Deepinder F., Cocuzza M., Argawal R., Short R.A., Sabanezh E., Marmar J.L. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. // *Urology*. – 2000. – Vol. 70. – P. 532–538.
303. Ashley R.A. Cryptorchidism: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. / R.A. Ashley, J.S. Barthold, T.F. Kolon // *Urol Clin North Am.* – 2010. – Vol. 37(2). – P. 183–193.
304. Askari H.A., Check J.H., Peymer N., Bollendorf A. Effect of natural antioxidants tocopherol and ascorbic acids in maintenance of sperm activity during freeze-thaw process. // *Arch Androl.* – 1994. – 33 (1). – P. 11–15.
305. Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases: National guideline for the management of epididymo-orchitis. // *Sex Transm Infect.* – 1999. – Vol. 75 (Suppl 1). – P. 51–53.
306. Aston K.I., Carrell D.T. Genome-wide study of single-nucleotide polymorphisms associated with azoospermia and severe oligozoospermia. // *J Androl.* – 2009. – Vol. 30 (6). – P. 711–725.
307. Augarten A., Yahav Y., Kerem B.S., Halle D., Laufer J., Szeinberg A., Dor J., Mashiah S., Gazit E., Madgar I. Congenital bilateral absence of the vas deferens in the absence of cystic fibrosis. // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 1473–1474.
308. Auger J., Kunstmann J.M., Czyglik F., Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*, 1995. – V. 332. – P. 281–285.
309. Aumuller G., Renneberg H., Wennemuth G. et al. The role of apocrine released proteins in the posttesticular regulation of human sperm function. *Adv Exper Med Biol*, 1997. – V. 424. – P. 193–219.
310. Azizi F. Reproductive function in men following exposure to chemical warfare with sulphur mustard / F. Azizi, A. Keshavarz, F. Roshanzami, M. Nafabadi // *Medicine War.* – 1995. – Vol. 11, N 1. – P. 34–44.
311. Baccetti B. Ultrastructural studies of spermatozoa from infertile males with Robertsonian translocations and 18, X, Y aneuploidies. / Baccetti B., Collodel G., Marzella R., Moretti E., Piomboni P., Scapigliati G., Serafini F. // *Hum Reprod.* – 2005. – Vol. 20 (8). – P. 2295–300.
312. Bahadur G. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients / Bahadur G., Ling K.L., Hart R., Ralph D., Wafa R., Ashraf A., Jaman N., Mahmud S., Oyede A.W. // *Hum Reprod* 2002 Dec; 17(12):3157–61.
313. Baker M.A., Aitken R.J. Reactive oxygen species in spermatozoa: methods for monitoring and significance for the origins of genetic disease and infertility // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2005. – V. 3. – P. 67.
314. Bardin C.W. Paracrine regulation of testicular function / C.W. Bardin // 31 Int. Congr. Physiol. Sci., Helsinki, 9–14 July, 1989: Abstr. – Oulu, 1989. – P. 17.
315. Barletta D. Efficacy of enoxacin in the treatment of prostatitis-vesiculitis: its absence of toxicity on spermatogenesis / D. Barletta, F. Monzani, M. Gasperi, N. Caraccio [et al.] // *Presse Medicale*. – 1995. – Vol. 24, N 22. – P. 1025–1027.
316. Barone M.A. Effectiveness of vasectomy using cautery. / Barone M.A., Irsula B., Chen-Mok M., Sokal D.C: Investigator Study Group // *BMC Urol.* – 2004. – Vol. 19 (4). – P. 10.
317. Behre H.M. Заболевания семявыводящих путей / Behre H.M., Nieschlag E., Meschede D. // *Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: под ред. акад. РАН и РАМН проф. И.И. Дедова: пер. с англ.* / Alam Sh. Niederberger C. – М.: МИА, 2005. – С. 211–227.
318. Belker A.M. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. / Belker A.M., Thomas A.J., Fuchs E.F., Konnak J.W., Sharlip I.D. // *J. Urol.* – 1991. – Vol. 145 (3). – P. 505–511.

319. Benchaib M. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique / Benchaib M., Braun V., Lornage J. et al. // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18. – P. 1023–1028.
320. Ben-Yosef D. Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with nonobstructive azoospermia / Ben-Yosef D., Yogev L., Hauser R., Yavetz H., Azem F., Yovel I., Lessing J.B., Amit A. // *Hum Reprod.* – 1999. – Vol. 14 (7). – P. 1794–1801.
321. Berger R.E. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. / Berger R.E., Alexander R.E., Harnisch J.P., Paulsen C.A., Monda G.D., Ansell J., Holmes K.K. // *J Urol.* – 1979. – Vol. 121(6). – P. 750–754.
322. Bergmann M. Serum FSH and testicular morphology in male infertility / M. Bergmann, H.M. Behre, E. Nieschlag // *Clin. Endokrinol.* – 1994. – Vol. 40, N 1. – P. 133–136.
323. Berling S., Wolner-Hanssen P. No evidence of deteriorating semen quality among men in infertile relationships during the last decade: a study of males from Southern Sweden. *Hum Reprod.* 1997. – V. 12. – P. 1002–1007.
324. Bernal-Delgado E. The association between vasectomy and prostate cancer: a systematic review of the literature. / Bernal-Delgado E., Latour-Perez J., Pradas-Arnal F., Gomez-Lopez L.I. // *Fertil Steril.* – 1998. – Vol. 70(2). – P. 191–200.
325. Bettocchi C. The importance of biopsy in primary testicular failure / C. Bettocchi, C.B. Coker, J.P. Pryor // *Brit. J. Urology.* – 1995. – Vol. 75, N 1. – P. 105–106.
326. Bianco S.D., Kaiser U.B. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. // *Nat Rev Endocrinol.* – 2009. – Vol. 5(10). – P. 569–576.
327. Bieri J.G. Effect of excessive vitamins C and E on vitamin A status // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1973. – Vol. 26, N 4. – P. 382–383.
328. Blanco-Rodriguez J. A matter of death and life: the significance of germ cell death during spermatogenesis. *Int J Androl*, 1998. – V. 21. – P. 236–248.
329. Blank W. The role of the accessory glands in male infertility / W. Blank // *Semin. Reprod. Endokrinol.* – 1988. – Vol. 6, N 4. – P. 339–347.
330. Boger R.H., Bode-Boger S.M. The clinical pharmacology of L-arginine // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2001. – Vol. 41. – P. 79–99.
331. Boiesen P.T., Landholm J., Hagen C. et al. Histological changes in testicular biopsies from chronic alcoholics with and without liver disease // *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1979. – V. 87. – P. 139–142.
332. Boisen K.A. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. / Boisen K.A., Kaleva M., Main K.M., Virtanen H.E., Haavisto A.M., Schmidt I.M., Chellakooty M., Damgaard I.N., Mau C., Reunanen M., Skakkebaek N.E., Toppari J. // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363 (9417). – P. 1264–1269.
333. Bolle P., Evandri M.G., Saso L. The controversial efficacy of vitamin E for human male infertility // *Contraception.* – 2002. – Vol. 65, N 4. – P. 313–315.
334. Bonde J.P. Male reproductive organs are at risk from environmental hazards / J.P. Bonde // *Asian J Androl.* – 2010. – Vol. 12 (2). – P. 152–156.
335. Bonde J.P. Влияние образа жизни и токсических веществ / J.P. Bonde // *Клиническая андрология: под ред. В.–Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 443–455.*
336. Bonduelle M. Incidence of chromosomal aberrations in children born after assisted reproduction through intracytoplasmic sperm injections / Bonduelle M., Aytoz A., Van Assche E. et al. // *Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 13. – P. 781–782.
337. Bonduelle M. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. / Bonduelle

M., van Assche E., Joris H., Keymolen K., Devroey P., van Steirteghem A. Liebaers I // Hum Reprod. – 2002. – Vol. 17(10). – P. 2600–2614.

338. Borges E. Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients / Borges E., Rossi-Ferragut L.M., Pasqualotto F.F., dos Santos D.R., Rocha C.C., Iaconelli A. // Sao Paulo Med J. – 2002. – Vol. 120 (4). – P. 122–126.

339. Ворнман Р. Влияние системных заболеваний и ятрогенных факторов на половую и репродуктивную функции / Р. Ворнман // Клиническая андрология: под. ред. В.Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – С. 455–461.

340. Borovikov A. Treatment of large vasal defects. In: Goldstein M (ed). // Surgery of Male Infertility. Philadelphia: WB Saunders, 1995. – P. 77–95.

341. Bourgeron T., Barbaux S., McElreavey K., Fellous M. Chromosome Y et spermatogenese. Contracept Fertil Sexual, 1997. – V. 25. – P. 620–625.

342. Boyle K.E. The cost effectiveness of cryopreservation of sperm harvested intraoperatively during vasectomy reversal / Boyle K.E., Thomas A.J., Marmar J.L. et al. // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 78, Suppl. 1. – P. 260.

343. Bozhedomov V.A. Functional deficit of sperm and fertility impairment in men with antisperm antibodies / Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Ushakova I.V. et al. // J. Reprod. Immunol. – 2015. – Vol. 112. – P. 95–101.

344. Braham S. Cytogenetic and molecular aspects of absolute teratozoospermia: comparison between polymorphic and monomorphic forms / Braham S., Elghezel H., Ghedir H. // Urology. – 2011. – Vol. 78. – P. 1313–1319.

345. Braniqan E.F. Identification and treatment of leukocytospermia in couples with unexplained infertility / E.F. Braniqan, L.R. Spadoni, C.H. Muller // J. Reprod. Med. – 1995. – Vol. 40, N 9. – P. 625–629.

346. Brannian J.D. Obesity and fertility / J.D. Brannian // S. D. Med. – 2011. – Vol. 64 (7). – P. 251–254.

347. Breda G. Criptorchidismo e fertilita. Revisione di 32 casi Sottoposti a orchidopexia / G. Breda, A. Tamai, D. Xausa [et al.] // Urologia. – 1987. – Vol. 54, N 6. – P. 723–727.

348. Breznik R., Vlaisavljevic V., Borko E. Treatment of varicocele and male fertility // Arch Androl. – 1993. – 30(3). – P. 157–60.

349. Brindley G.S. Reflex ejaculation under vibratory stimulation in paraplegic men // Paraplegia. – 1981. – Vol. 19 (5). – P. 299–302.

350. Bromwich P., Cohen J., Stewart I., Walker A. Decline in sperm 15. counts: an artefact of changed reference range of «normal»? Brit Med J, 1994. – V. 309. – P. 19–22.

351. Brooks M.E., Berezin M., Braf Z. Treatment of retrograde ejaculation with imipramine. // Urology. – 1980. – Vol. 15 (4). – P. 353–5.

352. Bruce A.W., Reid G. Prostatitis associated with Chlamydia trachomatis in 6 patients // J. Urol. – 1989. – Vol. 142(4). – P. 1006–1007.

353. Bruno B. Hormonal and seminal parameters in infertile men / B. Bruno, S. Francavilla, G. Properzi [et al.] // Andrologia. – 1986. – Vol. 18, N 6. – P. 595–600.

354. Bujan L., Mansat A., Pontonnier F., Mieusset R. Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992 // Brit Med J, 1996. – V. 312. – P. 47–49.

355. Bunge R.G., Keettel W.C., Sherman J.K. Clinical use of frozen semen; report of four cases // Fertil. Steril. – 1954. – Vol. 5 (6). – P. 520–529.

356. Bunk M.J., Dnistrian A.M., Schwartz M.K., Rivlin R.S. Dietary Zn deficiency decreases plasma concentrations of vitamin E // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1989. – Vol. 190, N 4. – P. 379–384.

357. Burris A.S. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial

testicular size. / Burris A.S., Rodbard H.W., Winters S.J., Sherins R.J. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1988. – Vol. 66 (6). – P. 1144–1151.

358. Butler G.E., Ratcliffe S.G. Serono symposia reviews.// *Serono Symposia Reviews.* – 1984 (Suppl 1). – P. 244.

359. Buvat J. Glossaire. [Disruptions in ejaculation]. In: Buvat J., Jouannet P. (eds). *[Ejaculation and its Disruptions]* // Lyon-Villeurbanne: SIMEP. – 1984. – P. 9.

360. Calogero A.E. Aneuploidy rate in spermatozoa of selected men with abnormal semen parameters / Calogero A.E., Palma A. De, Grazioso C. et al. // *Hum. Reprod.* – 2001. – Vol. 16. – P. 1172–1179.

361. Carlsen E., Giwercman A., Skakkabaek N.E., Keiding N. Decreasing quality of semen // *Brit Med J*, 1993. – V. 306. – P. 461.

362. Carlsen E., Giwermann A., Keiding N., Skakkeback N.E. Evidence of decreasing quality of semen during the past 50 years. *Brit Med J*, 1992. – V. 305. – P. 609–613.

363. Carp H. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage / Carp H., Toder V., Aviram A. et al. // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol. 75. – P. 678–682.

364. Carrell D.T. The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. // *J Androl.* – 2008. – Vol. 29(2). – P. 124–133.

365. Carrell D.T., De Jonge C., Lamb D.J. The genetics of male infertility: a field of study whose time is now // *Arch Androl.* – 2006. – Vol. 52(4). – P. 269–274.

366. Castro-Magana Mariano. Elevated serum estradiol associated with increased androstendione-testosterone ratio in adolescent males with varicocele and gynecomastia / Castro-Magana Mariano, Angulo Moris, Uy John // *Fertil Steril.* – 1991. – Vol. 56, N 3. – P. 515–518.

367. Cavallini G. Reduction in sperm aneuploidy levels in severe oligoasthenoterato-spermic patients after medical therapy: a preliminary report / Cavallini G., Magli M.C., Crippa A. et al. // *Asian J. Androl.* – 2012. – Vol. 14, N 4. – P. 591–598.

368. Cavichia J.C. The human blood-testis barrier in impaired spermatogenesis / J.C. Cavichia, F.L. Sacerdote, L. Ortiz // *Ultrastructural Pathology.* – 1996. – Vol. 20, N 3. – P. 211–218.

369. Ceremelli C. Activity of glycyrrhizin and its diastereoisomers against two new human herpes virus: HHV-6 and HHV-7 Ceremelli C., Portolani M., Cotombari B. et al. // *Phytother. Res.* – 1996. – Vol. 10. – P. 527–528.

370. Chambers R.M. The mechanism of infection in the urethra, prostate and epididymis. In: Keith L.G., Berger G.S., Edelmann D.A. (eds). *Infections in Reproductive Health: Common Infections* // Lancaster: MTP Press, pp. 283–96.

371. Chan P.T., Brandell R.A., Goldstein M. Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusceptions vasoepididymostomy // *BJU Int.* – 2005. – Vol. 96 (4). – P. 598–601.

372. Chapin R.E., Stevens J.T., Hughes C.L. et al. Endocrine modulation of reproduction // *Fundament Appl Toxicol*, 1996. – V. 29. – P. 1–17.

373. Chavarria E. Estudio cinetico de la pulsatility de la secrecion de gonadotropinas y testosterona en varones euspermicos fertiles e infertiles con oligoastenozoospermia idiopatica / E. Chavarria, A. Reyes, A. Carrea, G. Aquilera [et al.] // *Ginecol. Obstetr. de Mexico.* – 1995. – Vol. 63. – P. 74–89.

374. Chavarro J.E. Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic / Chavarro J.E., Toth T.L., Sadio S.M., Hauser R. // *Hum Reprod.* – 2008. – Vol. 23 (11). – P. 2584–2590.

375. Check M.L., Check J.H., Katsoff D., Summers-Chase D. ICSI as an effective therapy for male factor with antisperm antibodies // *Arch. Androl.* – 2000. – Vol. 45, N 3. – P. 125–130.

376. Chen C.S. Epididymal sperm aspiration with assisted reproductive techniques: difference between congenital and acquired obstructive azoospermia? / C.S. Chen,

S.H. Chu, Y.K. Soonq, Y.M. Lai // Human Reproduction. – 1995. – Vol. 10, N 5. – P. 1104–1108.

377. Chen R.A. Clinical study on treatment of male infertility with shenqing pill / R.A. Chen, H. Wen // Chunq-Kuo Chunq His I Chien Ho Tsa Chih. – 1995. – Vol. 15, N 4. – P. 205–208.

378. Chevret E. Increased incidence of hyperhaploid 24 XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. / Chevret E., Rousseaux S., Monteil M., Usson Y., Cozzi J., Pelletier R., Sile B. // Hum Genet. – 1996. – Vol. 97(2). – P. 171–175.

379. Chillon M. Mutations in cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. / Chillon M., Casals T., Mercier B., Bassas L., Lissens W., Silber S., Romey M.C., Ruiz-Romero J., Verlingue C., Claustres M. et al. // New Engl J Med. – 1995. – Vol. 332(22). – P. 1475–1480.

380. Chitale A.R. Nuclear decondensation of sperm head and failure at in-vitro fertilization: an ultrastructural study / A.R. Chitale, R.G. Rathaur // Human Reproduction. – 1995. – Vol. 10, N 3. – P. 594–598.

381. Chohan K.R., Griffin J.T., Carrell D.T. Evaluation of chromatin integrity in human sperm using acridine orange staining with different fixatives and after cryopreservation. // Andrologia. – 2004. – Vol. 36 (5). – P. 321–326.

382. Christiansen C.G., Sandlow J.I. Testicular pain following vasectomy: a review of postvasectomy pain syndrome. // J Androl. – 2003. – 24 (3). – P. 293–8.

383. Christiansen E., Tollefsrud A., Purvis K. Sperm quality in men with chronic abacterial prostatovesiculitis verified by rectal ultrasonography. // Urology. – 1991. – Vol. 38 (6). – P. 545–9.

384. Clarke G.N. Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross-contamination? // Hum Reprod. – 1999. – Vol. 14 (12). – P. 2941–3.

385. Clementini E. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproduction techniques. / Clementini E., Palka C., Iezzi I., Stuppia L., Guanciali-Franchi P., Tiboni G.M. // Hum Reprod. – 2005. – Vol. 20(2). – P. 437–42.

386. Cocuzza M., Sikka S.C., Athayde K.S., Agarwal A. Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence based analysis // Int. Braz. J. Urol. – 2007. – Vol. 33, N 5. – P. 603–621.

387. Collier F. Le bilan infectieux avant une procreation medicale assistee / F. Collier // Rev. Gynecol. Obstet. – 1998. – Vol. 93, N 4. – P. 275–281.

388. Collodel G. Sperm aneuploidies and low progressive motility / G. Collodel, S. Capitani, B. Baccetti et al. // Human Reproduction. – 2007. – Vol. 22, № 7. – P. 1893–1898.

389. Colpi G.M. Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia / Colpi G.M., Piediferro G., Nerva F., Giacchetta D., Colpi E.M., Piatti E. // Minerva Urol Nefrol. – 2005. – Vol. 57 (2). – P. 99–107.

390. Colpi G.M. Functional voiding disturbances of the ampullo-vesicular seminal tract: a cause of male infertility / Colpi G.M., Casella F., Zanollo A., Ballerini G., Balerna M., Campana A., Lange A. // Acta Eur Fertil. – 1987. – Vol. 18 (3). – P. 165–179

391. Colpi G.M. Нарушения артериального и венозного кровотока. Сексуальная дисфункция и варикоцеле / Colpi G.M., Mancini M., Piediferro G., Scropo F.I. // Клиническая андрология: под. ред. В.–Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива; пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 431–442.

392. Colpi G.M., Negri L., Nappi R.E., Chinea B. Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct sub-obstruction? // Hum Reprod. – 1997. – Vol. 12 (10). – P. 2186–91.

393. Comhaire F. Антивозрастное питание и пищевые добавки / Comhaire F., Mahmoud A. // Клиническая андрология: под. ред. В.–Б. Шилла, Ф. Комхаира,

Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – С. 701–709.

394. Comhaire F. Варикоцеле / Comhaire F., Mahmoud A. // Клиническая андрология: под. ред. В.–Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – С. 105–109.

395. Comhaire F. Значение многофакторности этиологии для диагностики и лечения мужского бесплодия / Comhaire F., Mahmoud A. // Клиническая андрология: под. ред. В.–Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – С. 59–61.

396. Comhaire F. Согласованный подход к стандартам диагностики и лечения мужского бесплодия / Comhaire F., Mahmoud A. // Клиническая андрология: под. ред. В.–Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – С. 54–56.

397. Comhaire F., Van Waeleghem K., De Clercq N. et al. Statement on the general reduction in sperm quality // *Int. J. Androl.* – 1995. – V. 18 (Suppl 2). – P. 1–2.

398. Comhaire F., Van Waeleghem K., De Clercq N., Schoonjans F. Declining sperm quality in Euro-pean men // *Andrologia.* – 1996. – V. 28. – P. 300–301.

399. Comhaire F., Verschraegen G., Vermeulen L. Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility // *Int. J. Androl.* – 1980. – Vol. 3 (1). – P. 32–45.

400. Comhaire F.H., Rowe P.J., Farley T.M. The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study // *Int. J. Androl.* – 1986. – Vol. 9 (2). – P. 91–98.

401. Cooke H.J., Hargreave T., Elliott D.J. Understanding the genes involved in spermatogenesis: a progress report // *Fertil Steril.* – 1998. – V. 69. – P. 989–995.

402. Cooper R.I., Kavlock R.J. Endocrine disruptors and reproductive development: a weight-of-evidence overview // *J. Endocrinol.* – 1997. – V. 152. – P. 159–166.

403. Costa M. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study / Costa M., Canale D., Filicori M. et al. // *Andrologia.* – 1994. – Vol. 26, N 3. – P. 155–159.

404. Cozzi J. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. / Cozzi J., Chevret E., Rousseaux S., Pelletier R., Benitz V., Jalbert H., Snee B. // *Hum Genet.* – 1994. – Vol. 93(1). – P. 32–4.

405. Crich J.P., Jequier A.M. Infertility in men with retrograde ejaculation: the action of urine on sperm motility, and a simple method for achieving antegrade ejaculation // *Fertil Steril.* – 1978. – Vol. 30 (5). – P. 572–576.

406. Daniell H.W., Finkelstein J.S. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer // *J. Urol.* – 1997. – Vol. 157 (2). – P. 439–444.

407. Dardashti K., Williams R.H., Goldstein M. Microsurgical testis biopsy: a novel technique for retrieval of testicular tissue // *J. Urol.* – 2000. – Vol. 163 (4). – P. 1206–1207.

408. Davies A.H., Sharp R.J., Cranston D., Mitchell R.G. The long-term outcome following «special clearance» after vasectomy. // *Br. J. Urol.* – 1990. – Vol. 66 (2). – P. 211–212.

409. De Braekeleer M., Ferec C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. // *Mol Hum Reprod.* – 1996. – Vol. 2 (9). – P. 669–77.

410. De Gouveia Brazao C.A. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. / De Gouveia Brazao C.A., Pierik F.H., Oosterhuis J.W., Dohle G.R., Looijenga L.H., Weber R.F. // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 171(1). – P. 158–60.

411. De Kretser D.M. Are sperm counts really falling? *Reprod Fertil Dev*, 1998. – V. 10. – P. 93–95.
412. De Kretser D.M., Burger H.G., Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH in males with infertility // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1974. – Vol. 38 (5). – P. 787–9.
413. De Kretser D.M., Loveland K.L., Meinhardt A. et al. Spermatogenesis // *Hum. Reprod.* – 1998. – V. 13 (Suppl 1). – P. 1–8.
414. De Lamirande E., Gagnon C. A positive role for the superoxide anion in triggering hyperactivation and capacitation of human spermatozoa // *Int. J. Androl.* – 1993. – Vol. 16, N 1. – P. 21–25.
415. De Rouchey J.E., Rau D.C. Role of amino acid insertions on intermolecular forces between arginine peptide condensed DNA helices: implications for protamine-DNA packaging in sperm // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, N 49. – P. 41985–41992.
416. Dechanet C. Prognosis criteria for the management of the infertile couple / C. Dechanet, J. Belaisch-Allart, B. Hedon // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2010. – Vol. 39, N 8, Suppl 2. – P. 9–26.
417. Demyttenaere K., Huygens R. Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 12 (4). – P. 337–341.
418. Denil J. Use of assisted reproductive techniques for treatment of ejaculatory disorders. / Denil J., Kuczyk M.A., Schultheiss D., Jibril S., Kupker W., Fischer R., Jonas U., Schlosser H.W., Diedrich K. // *Andrologia*. – 1996. – Vol. 28 (Suppl 1). – P. 43–51.
419. Depuydt C.E. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. / Depuydt C.E., Bosmans E., Zalata A., Schoonjans F., Comhaire F.H. // *J Androl.* – 1996. – Vol. 17 (6). – P. 699–707.
420. Dergee M. Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. / Dergee M., Bevers R.F., Prins H.J., Jonges T.G., Elbers F.H., Boon T.A. // *Urology*. – 2001. – Vol. 57 (6). – P. 1133–1137.
421. Desrosiers P., Legare C., Leclerc P., Sullivan R. Membranous and structural damage that occur during cryopreservation of human sperm may be time-related events. // *Fertil Steril.* – 2006. – Vol. 85 (6). – P. 1744–52.
422. Dhabuwala C.B., Hamid S., Moghissi K.S. Clinical versus subclinical varicocele: improvement in fertility after varicocelectomy. // *Fertil Steril.* – 1992. – Vol 57 (4). – P. 854–7.
423. Diemer T. Developmental and genetic disorders in spermatogenesis / Diemer T., Desjardins C. // *Hum. Reprod. Update.* – 1999. – Vol. 5, № 2. – P. 120–140.
424. Diemer T., Desjardins C. Disorders of Spermatogenesis. In: Knobil E., Neill J.D. (eds). // *Encyclopedia of Reproduction*. Vol 4. San Diego: Academic Press. – 1999. – P. 546–556.
425. Dieterle S. Chlamydial immunoglobulin IgG and IgA antibodies in serum and semen are not associated with the presence of Chlamidia Trachomatis DNA or rRNA in semen from male partners of infertile couples / S. Dieterle, J.B. Mahony, K.E. Luinstra, W. Stibbe // *Human Reproduction.* – 1995. – Vol. 10, N 2. – P. 315–329.
426. Dieterle S. Chlamydial immunoglobulin IgG and IgA antibodies in serum and semen are not associated with the presence of Chlamidia Trachomatis DNA or rRNA in semen from male partners of infertile couples / S. Dieterle, J.B. Mahony, K.E. Luinstra, W. Stibbe // *Human Reproduction.* – 1995. – Vol. 10, N 2. – P. 315–329.
427. Dirican E., Turkez H. In vitro studies on protective effect of Glycyrrhiza glabra root extracts against cadmium-induced genetic and oxidative damage in human lymphocytes // *Cytotechnology*. – 2014. – Vol. 66, N 1. – P. 9–16.
428. Donat R., McNeill A.S., Fitzpatrick D.R., Hargreave T.B. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland // *Br J Urol.* – 1997. – Vol. 79 (1). – P. 74–7.

429. Donnelly E.T., McClure N., Lewis S.E. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity // *Fertil Steril.* – 2001. – Vol. 76 (5). – P. 892–900.
430. Dousset B., Husenet F., Daudin M., Bujan L., Foliguet B., Nabet P. Seminal cytokine concentrations (IL-1 β , IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility // *Hum Reprod.* – 1997. – Vol. 12 (7). – P. 1476–1479.
431. Drake M.J., Quinn F.M. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child // *Br. J. Urol.* – 1996. – Vol. 77(5). – P. 756–7.
432. Durak A.B. Exploring the relationship between the severity of oligozoospermia and the frequencies of sperm chromosome aneuploidies / Durak A.B., Aras I., Can C. et al. // *Andrologia.* – 2012. – Vol. 44. – P. 416–422.
433. Eberhard J. Impact of therapy and androgen receptor polymorphism on sperm concentration in men treated for testicular germ cell cancer: a longitudinal study / Eberhard J., Stahl O., Giwercman Y., Cwikiel M., Cavallin-Stahl E., Lundin K.B., Flodgren P., Giwercman A. // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 19 (6). – P. 1418–25.
434. Eberhard J. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients / Eberhard J., Stehl O., Cwikiel M., Cavallin-Stehl E., Giwercman Y., Salmonson E.C., Giwercman A. // *Eur J Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158 (4). – P. 561–70.
435. Eberhard J. Sexual function in men treated for testicular cancer. / Eberhard J., Stehl O., Cohn-Cedermark G., Cavallin-Stehl E., Giwercman Y., Rylander L., Eberhard-Gran M., Kvist U., Fugl-Meyer K.S., Giwercman A. // *J. Sex. Med.* – 2009. – Vol. 6 (7). – P. 1979–1989.
436. Egozcue S. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion / Egozcue S., Blanco J., Vedrell J.M. // *Hum. Reprod. Update.* – 2000. – Vol. 6. – P. 93–105.
437. Ekwere P.D. Immunological infertility among Nigerian men: incidence of circulating antisperm auto-antibodies and some clinical observations: a preliminary report / P.D. Ekwere // *Brit. J. Urology.* – 1995. – Vol. 76, N 3. – P. 366–370.
438. El-Gothamy Z., El-Samahy M. Ultrastructure sperm defects in addicts // *Fertil Steril.* – 1992. – V. 57. – P. 699–702.
439. Elliott D.J., Cooke H.J. The molecular genetics of male infertility // *Bioessays.* 1997. – V. 19. – P. 801–809.
440. Elliott S., Rainsbury P.A. Treatment of anejaculation. In: Colpi G.M., Balerna M. (eds). *Treating Male Infertility: New Possibilities* // Basel: Karger A.G., 1994. – P. 240–254.
441. Eqqert-Kruse W. Anaerobes in ejaculates of subfertile men / W. Eqqert-Kruse, G. Rohr, W. Strock, S. Pohl, [et al.] // *Human Reproduction Update.* – 1995. – Vol. 1, N 5. – P. 462–468.
442. Eqqert-Kruse W. Antisperm antibodies and microorganisms in genital secretion – a clinically significant relationship?: Simp. Urogenital Infec. and Fert. Giessen, Nov. 16, 1996 / W. Eqqert-Kruse, G. Rohr., S. Prost [et al.] // *Andrologia.* – 1998. – N 30. – P. 61–71.
443. Eqqert-Kruse W. Antibodies to chlamydia in semen and relationship with parameters of male fertility / W. Eqqert-Kruse, N. Buhlinger-Gopfarth, G. Rohr, S. Probst [et al.] // *Human Reproduction.* – 1996. – Vol. 11, N 7. – P. 1408–1417.
444. Eqqert-Kruse W. Induction of immunoresponse by subclinical male genital tract infection? / W. Eqqert-Kruse, S. Probst, G. Rohr, W. Tilgen [et al.] // *Fertility Sterility.* – 1996. – Vol. 65, N 6. – P. 1202–1209.
445. Eqqert-Kruse W. Sperm morphology assesment using strict criteria and male fertility under in-vivo conditions of conception / W. Eqqert-Kruse, H. Schwarz, G. Rohr, T. Demirakca [et al.] // *Human Reproduction.* – 1996. – Vol. 11, N 1. – P. 139–146.

446. Erdemir F. The Effect of Diet Induced Obesity on Testicular Tissue and Serum Oxidative Stress Parameters / Erdemir F., Atilgan D., Markoc F. et al. // *Actas Urol Esp.* – 2011.
447. ESHRE Capri Workshop group Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolUTion // *Hum. Reprod. Update.* – 2007. – Vol. 13. – P. 515–526.
448. Esteves S.C., Schneider D.T., Verza S. Jr. Influence of antisperm antibodies in the semen on intracytoplasmic sperm injection outcome // *Int. Braz. J. Urol.* – 2007. – Vol. 33, N 6. – P. 795–802.
449. Estop A.M. Meiotic products of a Klinefelter 47, XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. / Estop A.M., Munne S., Cieply K.M., Vandermark K.K., Lamb A.N., Fisch H. // *Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 13(1). – P. 124–127.
450. Evers J.L. Collinsa J.A. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2004. – P. 3.
451. Fahami F. Lived experience of infertile men with male infertility cause / Fahami F., Quchani S.H., Ehsanpour S., Boroujeni A.Z. // *Iran. J. Nurs. Midwifery Res.* – 2010. – N 15, (Suppl 1). – P. 265–271.
452. Farrow S. Falling sperm quality: fact or fiction? // *Brit. Med. J.* – 1994. – V. 309. – P. 1–2.
453. Fenster L., Katz D.F., Wyrobek A.J. et al. Effects of psychological stress on human semen quality // *J. Androl.* – 1997. – V. 18. – P. 194–202.
454. Ferlin A., Vinanzi C., Garolla A. et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2006. – Vol. 65(5). – P. 606–610.
455. Ficarra V. Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane review – a contrary opinion. / Ficarra V., Cerruto M.A., Liguori G., Mazzoni G., Minucci S., Tracia A., Gentile V. // *Eur Urol.* – 2006. – Vol. 49 (2). – P. 258–63.
456. Figa-Talamanca I., Traina M., Urbani E. Occupational, exposures to metals, solvents and pesticides: recent evidence on male reproductive effects and biological markers // *Occup. Med.* – 2001. – Vol. 51. – P. 174–188.
457. Finkelstein J.S. Androgens and bone metabolism. In: Nieschlag E., Behre H.M. (eds). *Testosterone: Action, Deficiency, SubstitutIon*. 2nd edn. // Berlin: Springer-Verlag. – 1998. – P. 187–207.
458. Fisch H., Feldshuh J., Goluboff E.T. et al. Semen analyses in 1283 men from the United States over a 25 year period: no decline in quality // *Fertil Steril*, 1996. – V. 65. – P. 1009–1014.
459. Fisch H., Lambert S.M., Goluboff E.T. Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis, and treatment // *World. J. Urol.* – 2006. – Vol. 24 (6). – P. 604–610.
460. Flickunger C.J. Early testicular changes after vaskectomy and vasovasostomy in Lewis rats / C.J. Flickunger, J.C. Herr, S.S. Howards [et al.] // *Anat. Rec.* – 1990. – Vol. 227, N 1. – P. 31–46.
461. Foresta C. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. / Foresta C., Galeazzi C., Bettella A., Stella M., Scandellari C. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83(1). – P. 203–205.
462. Foresta C. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B. / Foresta C., Bettella A., Spolaore D., Merico M., Rossato M., Ferlin A. // *Hum Reprod.* – 2004. – Vol. 19 (6). – P. 1431–1437.
463. Franco B. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. / Franco B., Guioli S., Pragliola A., Incerti B., Bardoni B., Tonlorenzi R., Carrozzo R., Maestrini E., Pieretti M., Taillon-Miller P. et al. // *Nature.* – 1991. – Vol. 353(6344). – P. 529–536.

464. Fritz B. Cytogenetic analyses of culture failures by comparative genomic hybridisation (CGH) – reevaluation of chromosome aberration rates in early spontaneous abortions / Fritz B., Hallermann C., Olert J. et al. // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 9. – P. 539–547.
465. Fu W., Zhou Z., Liu S. et al. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on semen parameters in human males: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, N 4.
466. Fuse H. Gonadotropin therapy in males with hypogonadotropic hypogonadism: factors affecting induction of spermatogenesis after gonadotropin replacement / H. Fuse, T. Akashi, T. Kasama, T. Katayama // *Inter. Urology Nephrology.* – 1996. – Vol. 28, N 3. – P. 367–374.
467. Gallo M.F., Grimes D.A., Lopez L.M., Schulz K.F. Non-latex versus latex male condoms for contraception. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – Vol. 25 (1). – P. CD003550.
468. Garcia J. Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. / Garcia J., González N., Gyme M.E., Plaza L., Sanchez J., Alba J. // *Br. J. Urol.* – 1995. – Vol. 75. – P. 697–701.
469. Garrido N. Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility / Garrido N., Meseguer M., Simon C. et al. // *Asian J. Androl.* – 2004. – Vol. 6, N 1. – P. 9–65.
470. Gary L.H. Chromosomal disorders and male infertility / Gary L.H., Tempest H.G. // *Asian Journal of Andrology.* – 2012. – Vol. 14. – P. 32–39.
471. Gat Y. Varicocele, hypoxia and male infertility. Fluid mechanics analysis of the impaired testicular venous drainage system / Gat Y., Zukerman Z., Chakraborty J. et al. // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20. – P. 2614–2619.
472. Gavella M. Oxidative stress and role of antioxidants in male infertility / M. Gavella // *Diabetol. Croat.* – 1997. – Vol. 26, N 2. – P. 65–74.
473. Gerhard I., Lenhard K., Eggert-Kruse W., Runnebaum B. Clinical data which influence semen parameters in infertile men // *Hum. Reprod.* – 1992. – V. 7. – P. 830–837.
474. Geva E., Bartoov B., Zabludovsky N. The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertilization rate in an in vitro fertilization program // *Fertil. Steril.* – 1996. – Vol. 66, N 3. – P. 430–434.
475. Ghanem M. Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non- obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis / Ghanem M., Bakr N.I., Elgayaar M.A., E.I. Mongy S., Fathy H., Ibrahim A.H. // *Int J Androl.* – 2005. – Vol. 28 (1). – P. 16–21.
476. Giachini C., Laface I., Guarducci E., Balercia G., Forti G., Krausz C. Partial AZFc deletions and duplications: clinical correlates in the Italian population // *Hum Genet.* – 2008. – Vol. 124(4). – P. 399–410.
477. Giamarellou H. Infertility and chronic prostatitis. / Giamarellou H., Tympanidis K., Bitos N.A., Leonidas E., Daikos G.K // *Andrologia.* – 1984. – Vol. 16 (5). – P. 417–422.
478. Gianaroli L. Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility / Gianaroli L., Magli M.C., Cavallini G. et al. // *Human Reproduction.* – 2005. – Vol. 20. – P. 2140–2152.
479. Gianaroli L. Sperm and blastomere aneuploidy detection in reproductive genetics and medicine / Gianaroli L., Magli M.C., Ferraretti A.P. // *Journal Histochem Cytochem.* – 2005. – Vol. 53. – P. 261–267.
480. Giblin P.T., Poland M.L., Moghissi K.S. Effects of stress and characteristic adaptability on semen quality in healthy men // *Fertil. Steril.* – 1988. – V. 49. – P. 127–132.
481. Gil Salym M. [Spermatic recovery techniques for intracytoplasmic spermatozoid injection (ICSI) in male infertility] // *Arch Esp Urol.* – 2004. – Vol. 57 (9). – P. 1035–46.

482. Gilja I., Parazajder J., Radej M., Cvitkovic P., Kovacic M. Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment // *Eur. Urol.* – 1994. – Vol. 25(3). – P. 226–228.
483. Gill B., Kogan S. Cryptorchidism. Current concepts // *Pediatr Clin North Amer.* 1997. – V. 44. – P. 1211–1227.
484. Gil-Salom M. Intracytoplasmic sperm injection with cryopreserved testicular spermatozoa / Gil-Salom M., Romero J., Rubio C., Ruiz A., Remohr J., Pellicer A. // *Mol Cell Endocrinol.* – 2000. – Vol. 169 (1–2). – P. 15–9.
485. Ginsburg J., Okolo S., Prelevic G., Hardman P. Residence in the London area and sperm density // *Lancet.* 1994. – V. 343. – P. 230.
486. Girardi S.K., Mielnik A., Schlegel P.N. Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men // *Hum. Reprod.* – 1997. – V. 12. – P. 1635–1641.
487. Giwercman A., Bruun E., Frimodt-Moller C., Skakkebaek N.E. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism // *J. Urol.* – 1989. – Vol. 142 (4). – P. 998–1001.
488. Giwercman A., Carlsen E., Keiding N., Skakkebaek N.E. Evidence for increasing incidence of abnormalities of the human testis: a review // *Environ Health Perspect.* – 1993. – V. 101. – P. 65–71.
489. Giwercman A., Hansen L.L., Skakkebaek N.E. Initiation of sperm production after bilateral orchiopexy: clinical and biological implications // *J. Urol.* – 2000. – P. 163(4). – P. 1255–1256.
490. Giwercman A., Muller J., Skakkebaek N.E. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly // *J. Urol.* – 1991. – Vol. 145(1). – P. 77–80.
491. Glockner D., Gaevart K., Kleinstein J. Declining sperm quality in men of childless couples // *Andrologia.* – 1998. – V. 30. – P. 55.
492. Goldstein M. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. / Goldstein M., Gilbert B.R., Dicker A.P., Dwosh J., Gnecco C. // *J. Urol.* – 1992. – Vol. 148 (6). – P. 1808–11.
493. Gorlov I.P. Mutations of the GREAT gene cause cryptorchidism. / Gorlov I.P., Kamat A., Bogatcheva N.V., Jones E., Lamb D.J., Truong A., Bishop C.E., McElreavey K., Agoulrik A.I. // *Hum. Mol. Genet.* – 2002. – Vol. 11(19). – P. 2309–18.
494. Gottlieb B., Beitel L.K., Wu J.H., Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2004 update // *Hum. Mutat.* – 2004. – Vol. 23(6). – P. 527–33.
495. Gottlieb B., Lombroso R., Beitel L.K., Trifiro M.A. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in) fertility // *Reprod. Biomed. Online.* – 2005. – Vol. 10 (1). – P. 42–48.
496. Gottschalk-Sabag S., Weiss D.B., Folb-Zacharow N., Zukerman Z. Is one testicular specimen sufficient for quantitative evaluation of spermatogenesis? // *Fertil Steril.* – 1995. – Vol. 64 (2). – P. 399–402.
497. Goverde H.J., Dekker H.S., Janssen H.J. et al. Semen quality and frequency of smoking and alcohol consumption an explorative study // *Int. J. Fertil. Menopaus. Stud.* – 1995. – V. 40. – P. 135–138.
498. Grabski J. Problemy zatruc związkami chemicznymi w srodowisku wielkoprzemyslowym a czynnosc niektorych gruczolow wydzielania wewnetrznego i rozrodczych // *Pol. Tygod. Lekar.* – 1992. – V. 47. – P. 289–291.
499. Grasso M. Lowgrade left varicocele in patients over 30 years old: the effect of spermatic vein ligation on fertility. / Grasso M., Lania M., Castelli M., Galli L., Franzoso F., Rigatti P. // *BJU Int.* – 2000. – Vol. 85 (3). – P. 305–7.
500. Gregoriou O. Pregnancy rates in gonadotrophin stimulated cycles with timed intercourse or intrauterine insemination for the treatment of male subfertility / O. Gregoriou, N. Vitoratos, C. Papadias, S. Konidaris [et al.] // *Eur. J. Obstetr., Gynecol., Reproductive Biology.* – 1996. – Vol. 64, N 2. – P. 213–216.

501. Griffin D., Ringheim K. Male hormonal contraception. What prospects exist and how acceptable are they? // *Plan Parent Chall.* – 1996. – Vol. 2. – P. 20–24.
502. Griffin D.K., Finch K.A. The genetic and cytogenetic basis of male infertility // *Human Fertil.* – 2005. – Vol. 8(1). – P. 19–26.
503. Griqoriou O. Corticosteroid treatment does not improve the results of intrauterine insemination in male subfertility caused by antisperm antibodies / O. Griqoriou, S. Konidaris, V. Antonaki, C. Papadias [et al.] // *Eur. J. Obstetr., Gynecol., Reproductive Biology.* – 1996. – Vol. 65, N 2. – P. 227–230.
504. Grischenko V.I., Dunaevskaya A.V., Babenko V.I. Cryopreservation of human sperm using rapid cooling rates // *Cryo Letters.* – 2003. – Vol. 24 (2). – P. 67–76.
505. Gupta S. Oxidative stress and its role in female infertility and assisted reproduction: clinical implications / Gupta S., Malhotra N., Sharma D. et al. // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 2, N 4. – P. 147–164.
506. Guttenbach M. Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. / Guttenbach M., Michelmann H.W., Hinney B., Engel W., Schmid M. // *Hum Genet.* – 1997. – Vol. 99(4). – P. 474–477.
507. Guttieres A. Anatomical and clinical correlation with histological and histometric patterns in cryptorchism / A. Guttieres, A. Campos, F.J. Caniazeres [et al.] // *Brit. J. Urology.* – 1993. – Vol. 72, N 4. – P. 506–509.
508. Hadziselimovic F., Geneto R., Emmons L.R. Elevated placental estradiol: a possible etiological factor of human cryptorchidism // *J. Urol.* – 2000. – Vol. 164 (5). – P. 1694–1695.
509. Hadziselimovic F., Hocht B., Herzog B., Buser M.W. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. // *Horm Res.* – 2007. – Vol. 68 (1). – P. 46–52.
510. Haides S.G. Ultrastructurelle enzymhistochemische und endokrinologische Studien an humanen Leydigzellen: Versuch einer Klassifizierung / S.G. Haides, L. Passia // *Anat. Anz.* – 1989. – Vol. 168, N 1. – P. 62.
511. Haidl G. Ятрогенные причины образования аномальных сперматозоидов / Haidl G. // *Клиническая андрология: под ред. В.–Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – С. 85–90.*
512. Hallak J., Hendin B.N., Thomas A.J., Agarwal A. Investigation of fertilizing capacity of cryopreserved spermatozoa from patients with cancer // *J. Urol.* – 1998. – Vol. 159 (4). – P. 1217–20.
513. Hamada A., Agarwal A., Sharma R. et al. Empirical treatment of low-level leukocytospermia with doxycycline in male infertility patients // *Urology.* – 2011. – Vol. 78, N 6. – P. 1320–1325.
514. Hammami M.M. Hormonal evaluation in idiopathic oligozoospermia: correlation with response to clomiphene citrate therapy and sperm motility / M.M. Hammami // *Arch. Androl.* – 1996. – Vol. 36, N 3. – P. 225–232.
515. Hammoud A.O. Updates on the relation of weight excess and reproductive function in men: sleep apnea as a new area of interest / Hammoud A.O., Carrell D.T., Gibson M. et al. // *Asian. J. Androl.* – 2011, Dec 5.
516. Handelsman D., Waites G. Traditional methods. In: Schill W, Comhaire F., Hargreave T. (eds). // *Andrology for the Clinician.* Berlin: Springer Verlag. – 2006. – P. 122–124.
517. Handelsman D.J. Young's syndrome: obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. / Handelsman D.J., Conway A.J., Boylan L.M., Turtle J.R. // *New. Engl. J. Med.* – 1984. – Vol. 310 (1). – P. 3–9.
518. Handelsman D.J. Establishing the minimum effective dose and additive effects of depot progestin in suppression of human spermatogenesis by a testosterone depot /

D.J. Handelsman, A.J. Conway, C.J. Howe, L. Turner [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. – 1996. – Vol. 81, N 11. – P. 4113–4121.

519. Handelsman D.J., Waites G.M.H. Hormonal male contraception. In: Schill W., Comhaire F., Hargreave T. (eds). // Andrology for the Clinician. Berlin: Springer Verlag. – 2006. – P. 520–524.

520. Hargreave T.B. Varicocele. In: Hargreave T.B. (ed). – Male Infertility. Berlin: Springer-Verlag, 1994.

521. Hargreave T.V. Генетические нарушения и мужское бесплодие / Hargreave T.V., Elliot D.J. // Клиническая андрология: под. ред. В.Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 577–599.

522. Hargreave T.V. Нарушения половой функции и мужское бесплодие / Hargreave T.V. // Клиническая андрология: под. ред. В.–Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 61–68.

523. Hargreave T.V. Наследственные нарушения и мужское бесплодие / Hargreave T.V. // Клиническая андрология: под. ред. В.–Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 98–102.

524. Harton G.L. Chromosomal disorders and male infertility. / Harton G.L., Temple H.G. // Asian J Androl. – 2011, Nov 28.

525. Hassold T. Trisomy in humans: incidence, origin and etiology / Hassold T., Hunt P.A., Sherman S. // Curr. Opin. Genet. Dev. – 1993. – Vol. 3. – P. 398–403.

526. Hauser R. Severe hypospermatogenesis in cases of nonobstructive azoospermia: should we use fresh or frozen testicular spermatozoa? / Hauser R., Yorgev L., Amit A., Yavetz H., Botchan A., Azem F., Lessing J.B., Ben-Yosef D. // J Androl. – 2005. – Vol. 26 (6). – P. 772–8.

527. Hauser R. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia // Hauser R., Temple-Smith P.D., Southwick G.J., de Kretser D.M. // Fertil Steril. – 1995. – Vol. 63 (3). – P. 631–6.

528. Hecht N.B. Molecular mechanisms of male germ cell differentiation // Bioessays. – 1998. – V.20. – P. 555–561.

529. Heidenreich A., Altmann P., Engelmann U.H. Microsurgical vasovasostomy versus microsurgical epididymal sperm aspiration/testicular extraction of sperm combined with intracytoplasmic sperm injection. A costbenefit analysis. // Eur. Urol. – 2000. – Vol. 37 (5). – P. 609–14.

530. Henderson B.E., Benton B., Cogsgrove M. et al. Urogenital tract abnormalities in sons of women treated with diethylstilbestrol // Pediatrics. – 1976. – V. 58. – P. 505–507.

531. Hendry W.F. Azoospermia and surgery for testicular obstruction. In: Hargreave T.B. (ed). – Male Infertility. Berlin: Springer-Verlag. – 1997. – P. 319–336.

532. Hendry W.F. Disorders of ejaculation: congenital, acquired and functional // Br. J. Urol. – 1998. – Vol. 82 (3). – P. 331–341.

533. Hendry W.F. Seminal megavesicles with adult polycystic kidney disease / Hendry W.F., Rickards D., Pryor J.P., Baker L.R. // Hum. Reprod. – 1998. – V. 13 (6). – P. 1567–9.

534. Hendry W.F., Parslow J.M., Stedronska J. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males // Br. J. Urol. – 1983. – Vol. 55 (6). – P. 785–91.

535. Henkel R., Maass G., Jung A. et al. Age-related changes in seminal polymorphonuclear elastase in men with asymptomatic inflammation of the genital tract // Asian J. Androl. – 2007. – Vol. 9, N 3. – P. 299–304.

536. Henry M.A. Cryopreservation of human spermatozoa. IV. The effects of cooling rate and warming rate on the maintenance of motility, plasma membrane integrity, and

mitochondrial function / Henry M.A., Noiles E.E., Gao D., Mazur P., Critser J.K. // *Fertil Steril.* – 1993. – Vol. 60 (5). – P. 911–8.

537. Hermabessiere J., Bouquet de la Joliniere J., Buvat J. [Painful ejaculation. Researching organic causes]. In: Buvat J, Jouannet P. (eds). [Ejaculation and its Disruptions]. – Lyon-Villeurbanne: SIMEP. – 1984. – P. 129–34.

538. Heyns C.F., Hutson J.M. Historical review of theories on testicular descent // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 153. – P. 754–67.

539. Hikim A.P., Wang C., Lue Y. et al. Spontaneous germ cell apoptosis in humans: evidence for ethnic differences in the susceptibility of germ cells to programmed cell death // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – V. 83. – P. 152–156.

540. Hinton B.T., Palladino M.A., Rudolph D., Labus J.C. The epididymis as protector of maturing spermatozoa // *Reprod. Fertil. Devel.* – 1995. – V. 7. – P. 731–746.

541. Hoff Wanderas E., Tretli S., Fossa S.D. Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955–1992 // *Eur. J. Cancer.* – 1992. – V. 31. – P. 2044–2048.

542. Hogarth C.A., Griswold M.D. The key role of vitamin A in spermatogenesis // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120, N 4. – P. 956–962.

543. Holden C.A. Sexual activity, fertility and contraceptive use in middle-aged and older men: Men in Australia, Telephone Survey (MATEs) / Holden C.A., McLachlan R.I., Cumming R., Wittert G., Handelsman D.J., de Kretser D.M., Pitts M. // *Hum Reprod.* – 2005. – Vol. 2 (12). – P. 3429–34.

544. Horica C.A. Prolactin und Oligozoospermie / C.A. Horica, G. Kreutz, K. Bandbauer // *Aktuel. Urol.* – 1981. – Vol. 12, N 4. – P. 154–156.

545. Hosi S. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? / Hosi S., Loff S., Witt K., Niessen K., Waag K.L. // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2000. – Vol. 10 (5). – P. 304–9.

546. Hotchkiss R.S., Pinto A.B., Kleegman S. Artificial insemination with semen recovered from the bladder // *Fertil Steril.* – 1995. – Vol. 6(1). – P. 37–42.

547. Howe G., Westhoff C., Vesey M., Yates D. Effects of age, cigarette smoking and other factors on fertility: findings in a large retrospect study // *Brit. Med. J.* – 1985. – V. 290. – P. 1697–1700.

548. Hudson R.W. Hormonal parameters in incidental varicoceles and those causing infertility / Hudson R.W., Perez Marrero R.A., Crawford V.A., McKay D.E. // *Fertil Steril.* – 1986. – Vol. 45 (5). – P. 692–700.

549. Huff Dale S. Early postnatal testicular maldevelopment in criptorchidism / S. Huff Dale, Hadziselimovic Faruk, Snyder Howard McC [et al.] // *J. Urol.* – 1991. – Vol. 146, N 2. – P. 624–626.

550. Huleihel M. Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men / Huleihel M., Lunenfeld E., Levy A., Potashnik G., Glezerman M. // *Fertil Steril.* – 1996. – Vol. 66 (1). – P. 135–9.

551. Human Semen and Fertility Regulation in Men (Ed. E.S.E. Hafez). – Saint Louis: The C.V. Mosby Co., 1976.

552. Huyghe E., Matsuda T., Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170 (1). – P. 5–11.

553. Hwang K. The use of fluorescent in situ hybridization in male infertility / K. Hwang, J.W. Weedon, D.J. Lamb // *Ther. Adv. Urol.* – 2010. – Vol. 2 (4). – P. 157–169.

554. Iacono F. Interet de la FSH pure a forte dose dans le traitement de l'infertilité masculine idiopathique / F. Iacono, S. Barra, L. Montano, T. Lotti // *J. Urologie.* – 1996. – Vol. 102, N 2. – P. 81–84.

555. Ichioka K. Adult onset of declining spermatogenesis in a man with nonmosaic Klinefelter's syndrome. / Ichioka K., Utsunomiya N., Kohei N., Ueda N., Inoue K., Terai A. // *Fertil Steril.* – 2006. – Vol. 85 (5). – P. 1511–1512.

556. ICSI for azoospermia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – Vol. 19. – P. 3.

557. Infertility: Male and Female (Eds. V. Insler and B. Lunenfeld). 2nd edit. Edinburgh et al.: Churchill Livingstone, 1993.
558. Investigations on the detection of Chlamydia trachomatis infections in infertile male outpatients. [3rd Androl. Symp. «Urogenital Infec. and Fert.» Giessen, Nov. 16, 1996] // Andrologia. – 1998. – Vol. 30. – P. 23–27.
559. Irvine S. Is human testis still an organ at risk? // Brit. Med. J. – 1996. – V. 312. – P. 1557–1558.
560. Irvine S., Cawood E., Richardson D. et al. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in Scotland over 11 years // Brit. Med. J. – 1996. – V. 312. – P. 467–470.
561. Ivanishevich O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years // J. Int. Col. Surg. – 1960. – Vol. 34. – P. 742–755.
562. Iwanier K. Selenium supplementation enhances the element concentration in blood and seminal fluid but does not change the spermatozoal quality characteristics in subfertile men / K. Iwanier, B.A. Zachara // J. Andrology. – 1995. – Vol. 16, N 5. – P. 441–447.
563. Jacobsen R. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. / Jacobsen R., Bostofte E., Engholm G., Hansen J., Olsen J.H., Skakkebaek N.E., Moller H. // BMJ. – 2000. – Vol. 30. – P. 789–92.
564. Jankowicz E., Drozdowski W., Pogumirski J. [Idiopathic autonomic neuropathy (pandysautonomia)] // Neurol. Neurochir. Pol. – 2001. – Vol. 35 (3). – P. 439–52.
565. Jarow J.P. Seminal vesicle aspiration of fertile men // J. Urol. – 1996. – V. 156 (3). – P. 1005–7.
566. Jarow J.P., Kirkland J.A., Assimos D.G. Association of antisperm antibodies with chronic nonbacterial prostatitis // Urology. – 1990. – Vol. 36 (2). – P. 154–6.
567. Jarow J.P., Sanzone J.J. Risk factors for male partner antisperm antibodies // J. Urol. – 1992. – Vol. 148 (6). – P. 1805–7.
568. Jaruzelska J., Korcz A., Wojda A. et al. Mosaicism for 45,X cell line may accentuate the severity of spermatogenic defects in men with AZFc deletion // J. Med. Genet. – 2001. – Vol. 38 (11). – P. 798–802.
569. Jarvi K. Adverse effects on vasopididymostomy outcomes for men with concomitant abnormalities in the prostate and seminal vesicle / Jarvi K., Zini A., Buckspan M.B., Asch M., Ginzburg B., Margolis M. // J. Urol. – 1998. – Vol. 160 (4). – P. 1410–2.
570. Jean-Luc Delongas. Influence of testicular secretions on differentiation in the rat epididymis: ultrastructural studies after castration, efferent duct ligation and cryptorchidism / Jean-Luc Delongas, J.L. Gelly, B. Leheup, G. Grignon // Exp. Cell. Biol. – 1987. – Vol. 5, N 2. – P. 74–82.
571. Jensen T.K., Andersson A.M., Hjollund N.H. et al. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – V. 82. – P. 4059–4063.
572. Jensen T.K., Giwermann A., Carlsen E., Scheike T., Skakkeback N.E. Semen quality among members of organic food associations in Zealand, Denmark // Lancet. – 1996. – V. 347. – P. 1844.
573. Jequier A.M. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients // Clin. Reprod. Fertil. – 1985. – Vol. 3(1). – P. 21–36.
574. Joffe M. Decreased fertility in Britain compared with Finland // Lancet. – 1996. – V. 347. – P. 1519–1521.
575. Joffe M. Disorders of spermatogenesis in Finland. Is this a period effect, and if so, why? // Brit. Med. J. – 1997. – V. 314. – P. 1042–1043.
576. Johnsen S.G. Testicular biopsy score count—a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males // Hormones. – 1970. – Vol. 1(1). – P. 2–25.

577. Johnson M.D. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. // *Fertil Steril.* – 1998. – Vol. 70 (3). – P. 397–411.
578. Jonas D., Linzbach P., Weber W. The use of midodrin in the treatment of ejaculation disorders following retroperitoneal lymphadenectomy // *Eur. Urol.* – 1979. – Vol. 5 (3). – P. 184–7.
579. Jones P.F. Approaches to orchidopexy // *Br. J. Urol.* – 1995. – Vol. 75. – P. 693–696.
580. Jungwirth A. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. / Jungwirth A., Gogus C., Hauser G., Gomahr A., Schmeller N., Aulitzky W., Frick J. // *Andrologia.* – 2001. – Vol. 33 (2). – P. 71–74.
581. Kadar A. Chlamydia trachomatis kimutatasa in situ hibridizacioval kronikus prostatitisben / A. Kadar, M. Bucsek, M. Kardos, G. Corradi // *Orvosi Hetilap.* – 1995. – Vol. 136, N 13. – P. 659–662.
582. Kamada K. Flow cytometric DNA analysis demonstrates contralateral testicular deterioration in experimental unilateral testicular torsion of prepubertal / K. Kamada, H. Takihara, S. Shirataki [et al.] // *Andrologia.* – 1993. – Vol. 25, N 5. – P. 239–244.
583. Kamel R.M. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol / R.M. Kamel // *Reproductive Biology and Endocrinology.* – 2010. – N 8. – P. 21–28.
584. Kamischke A., Gromoll J., Simoni M., Behre H.M., Nieschlag E. Transmission of a Y chromosomal deletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) and chromodomain (CDY1) genes from father to son through intracytoplasmic sperm injection: case report. / Kamischke A., Gromoll J., Simoni M., Behre H.M., Nieschlag E. // *Hum Reprod.* – 1999. – Vol. 14(9)2. – P. 320–322.
585. Kaufman J.M. Возрастные изменения у мужчин. Нейроэндокринная регуляция функций яичек / Kaufman J.M. // *Клиническая андрология: под ред. В.Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 315–325.
586. Kawakami E. Peripheral plasma levels of LH testosterone, and estradiol-17 before nad after orchiopexy in unilaterally criptorhid dogs / E. Kawakami, T. Tsutsui, A. Ogasa // *Jap. J. Vet. Sci.* – 1990. – Vol. 52, N 1. – P. 175–181.
587. Keane D. The effects of intermittent steroid therapy on antisperm antibody levels / D. Keane, D.M. Jenkins, T. Higgs, M. O'Neill // *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reproductive Biology.* – 1995. – Vol. 63, N 1. – P. 75–79.
588. Keice W.R., Stone C.S., Laws S.C. et al. Persistent DDT metabolite, p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist // *Nature* / – 1995. – V. 375. – P. 581–585.
589. Keiding N., Giwercman A., Carlsen E., Skakkebaek N.E. Falling sperm quality // *Brit. Med. J.* – 1994. – V. 309. – P. 131.
590. Kelce W.R., Gray L.E., Wilson E.M. Antiandrogens as environmental endocrine disruptors // *Reprod Fertil Devel.* – 1998. – V. 10. – P. 105–111.
591. Kessarar D.N. Histopathological and cytopathological correlations of percutaneous testis biopsy and open testis biopsy in infertile men / D.N. Kessarar, P. Wasserman, B.C. Mellinger // *J. Urology.* – 1995. – Vol. 153, N 4. – P. 1151–1153.
592. Kessopoulou E. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility / E. Kessopoulou, H.L. Powers, K.K. Sharma, M.J. Pearson [et al.] // *Fertility & Sterility.* – 1995. – Vol. 64, N 4. – P. 825–831.
593. Kim E.D. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels / Kim E.D., Gilbaugh J.H.3rd, Patel V.R., Turek P.J., Lipshultz L.I. // *J. Urol.* – 1997. – Vol. 157 (1). – P. 144–6.
594. Kim E.D., Winkel E., Orejuela F., Lipshultz L.I. Pathological epididymal obstruction unrelated to vasectomy: results with microsurgical reconstruction // *J. Urol.* – 1998. – Vol. 160. – P. 2078–80.

595. Kim K.R. Anti-inflammatory effects of licorice and roasted licorice extracts on TPA-induced acute inflammation and collagen-induced arthritis in mice Kim K.R., Jeong C.K., Park K.K. et al. // J. Biomed. Biotechnol. – 2010. – Vol. 2010. – ID 709378.
596. Klebanov G.I. Evidence for a direct interaction of superoxide anion radical with carnosine / Klebanov G.I., Teselkin Yu.O., Babenkova I.V. et al. // Biochem. Mol. Biol. Int. – 1997. – Vol. 43, N 1. – P. 99–106.
597. Klein E.A. Selenium: epidemiology and basic science // J. Urol. – 2004. – Vol. 171, N 2. – P. 50–53.
598. Kohen R., Yamamoto Y., Cundy K.C., Ames B.N. Antioxidant activity of carnosine, homocarnosine, and anserine present in muscle and brain // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1988. – Vol. 85, N 9. – P. 3175–3179.
599. Kohn F.M. The impact of body mass index on male infertility / Kohn F.M., Pflieger-Bruss S., Schuppe H.C. // Med. – 2011. – Vol. 153 (6). – P. 37–38.
600. Kolettis P.N., Thomas A.J. Vasopididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection // J. Urol. – 1997. – Vol. 158 (2). – P. 467–70.
601. Krausz C. Genetic Aspects of Male Infertility // European Urological Review. – 2009. – Vol. 3(2). – P. 93–6.
602. Krausz C. Phenotypic variation within European carriers of the Y-chromosomal gr/gr deletion is independent of Y- chromosomal background. / Krausz C., Giachini C., Xue Y., O'Bryan M.K., Gromoll J. et al. // J. Med. Genet. – 2009. – Vol. 46(1). – P. 21–31.
603. Krausz C., Degl'Innocenti S. Y-chromosome and male infertility: update, 2006. // Front Biosci. – 2006. – Vol. 11. – P. 3049–61.
604. Krausz C., Forti G., McElreavey K. The Y-chromosome and male fertility and infertility // Int. J. Androl. – 2003. – Vol. 26(2). – P. 70–5.
605. Krausz C., Giachini C. Genetic risk factors in male infertility // Arch Androl. – 2007. – Vol. 53(3). – P. 125–33.
606. Kretser D.M. Male hypogonadismus / D.M. Kretser // Med. Int. Gr. Brit. – 1989. – Vol. 64. – P. 179–189.
607. Krieger J.N. New sexually transmitted diseases treatment guidelines // J. Urol. – 1995. – Vol. 154(1). – P. 209–13.
608. Krieger J.N. Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia. / Krieger J.N., Berger R.E., Ross S.O., Rothman I., Muller C.H. // J. Androl. – 1996. – Vol. 17(3). – P. 310–8.
609. Krieger J.N., Riley D.E., Roberts M.C., Berger R.E. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis // J. Clin. Microbiol. – 1996. – Vol. 34(12). – P. 3120–3128.
610. Kukhtevich A.V. Azoospermia u bol'nykh s zabolevaniiami pochk, dlitelno primivavshikh immunodepressanty / A.V. Kukhtevich, I.D. Kirpatovskij // Urologija Nephrologija. – 1995. – N 2. – P. 36–37.
611. Kuligowska E., Baker C.E., Oates R.D. Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management // Radiology. – 1992. – 185 (2). – P. 353–60.
612. Kuligowska E. Transrectal ultrasound in the diagnosis and management of male infertility. – [Abstr. 97 th Ann. Meet. Amer. Roentgen Ray Soc., Boston, May 4-9, 1997] / E. Kuligowska, H.M. Fenlon, O. Pomeroy // Amer. J. Roentgenol. – 1997. – Vol. 168, N 3. – P. 75.
613. Kuller L.H., May S.T., Perper J.A. The relationship between alcohol, liver disease and testicular biopsies and testicular pathology // Amer. J. Epidemiol. – 1978. – V. 108. – P. 192–199.
614. Kurpisz M. Cryptorchidism and long-term consequences / M. Kurpisz, A. Havryluk, A. Nakonechnyj et al. // Reprod Biol. – 2010. – Vol. 10 (1). – P. 19–35.

615. Lahdetie J. Analysis of chromosome aneuploidy in sperm by fluorescence in situ hybridization – a new approach to the study of male fertility in environmental exposures / Lahdetie J., Larsen S., Harkonen K. // *Asclepios. Scand. J. Work Environ Health*. – 1999. – Vol. 25. – P. 26–27.
616. Lahdetie J. Occupation- and exposure-related studies on human sperm // *J. Occupat. Environ. Med.* – 1995. – V. 37. – P. 922–930.
617. Lahteenmaki A. Intra-uterine insemination versus cyclic, low-dose prednisolone in couples with male antisperm antibodies / A. Lahteenmaki, J. Veilahti, O. Hovatta // *Human Reproduction*. – 1995. – Vol. 10, N 1. – P. 142–147.
618. Lahteenmaki A. Low dose prednisolone does not improve the outcome of in vitro fertilization in male immunological infertility / A. Lahteenmaki, M. Rasanen, O. Hovatta // *Human Reproduction*. – 1995. – Vol. 10, N 12. – P. 3124–3129.
619. Lamb J.C., Chapin R.E. Testicular and germ cell toxicity: in vitro approaches // *Reprod Toxicol*. – 1993. – V. 7 (Suppl 1). – P. 17–22.
620. Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E. Klinefelter's syndrome // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364 (9430). – P. 273–83.
621. Laven J.S. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study / Laven J.S., Haans L.C., Mali W.P., te Velde E.R., Wensing C.J., Eimers J.M // *Fertil Steril*. – 1992. – Vol. 58 (4). – P. 756–62.
622. Le Bourhis C., Siffroi J.P., McElreavey K., Dadoune J.P. Y-chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males // *Mol Hum Reprod*. – 2000. – Vol. 6(8). – P. 688–93.
623. Leib Z., Bartoov B., Eltes F., Servadio C. Reduced semen quality caused by chronic abacterial prostatitis: an enigma or reality? // *Fertil Steril*. – 1994. – Vol. 61(6). – P. 1109–1116.
624. Lenk S., Fahlenkamp D., Gliech V., Lindeke A. Comparison of different methods of treating varicocele // *J. Androl*. – 1994. – Vol. 15. – P. 34–37.
625. Lenz P. Mosaic status in lymphocytes of infertile men with or without Klinefelter syndrome / Lenz P., Luetjens C.M., Kamischke A., Kuhnert B., Kennerknecht I., Nieschlag E. // *Hum Reprod*. – 2005. – Vol. 20(5). – P. 1248–55.
626. Lenzi A. Lipoperoxidation damage of spermatozoa polyunsaturated fatty acids (PUFA): scavenger mechanisms and possible scavenger therapies / Lenzi A., Gandini L., Picardo M. et al. // *Front. Biosci.* – 2000. – Vol. 5. – P. E1–E15.
627. Lerchl A. Evidence for decreasing quality of sperm. Presentation of data on sperm concentration was flawed // *Brit. Med. J.* – 1995. – V. 311. – P. 569–570.
628. Lerchl A., Nieschlag E. Decreasing sperm counts? A critical (re)view // *Exp. Clin. Endocrinol Diabet* – 1996. – V. 104. – P. 301–308.
629. Lewin A., Lavon H. The effect of coenzyme Q10 on sperm motility and function // *Mol. Spectrosc Med.* – 1997. – Vol. 18. – P. 213–219.
630. Lewis A.G. Early orchidopexy restores fertility in Hoxa 11 gene knockout mouse / Lewis A.G., Pecha B.R., Smith E.P., Gardner B.J., Hsieh-Li H.M., Potter S.S., Sheldon C.A. // *J. Urol*. – 2003 – Vol. 70. – P. 302–5.
631. Li S.Q., Goldstein M., Zhu J., Huber D. The no-scalpel vasectomy // *J. Urol*. – 1991. – Vol. 145 (2). – P. 341–4.
632. Lipshultz L.I. Risk of transmission of genetic diseases by assisted reproduction / Lipshultz L.I., Lamb D.J. // *Nat. Clin. Pract. Urol*. – 2007. – Vol. 4 (9). – P. 460–461.
633. Littarru G.P., Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments // *Mol. Biotechnol*. – 2007. – Vol. 37, N 1. – P. 31–37.
634. Litwin M.S. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaboration Research Network. / Litwin M.S., McNaughton-Collins M., Fowler F.J., Nickel J.C., Calhoun E.A., Pontari M.A., Alexander R.B., Farrar J.T., O'Leary M. // *J. Urol*. – 1999. – Vol. 162(2). – P. 369–75.

635. Liversedge N.H. Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental / Liversedge N.H., Jenkins J.M., Keay S.D., LcLaughlin E.A., Al-Sufyan H., Maile L.A., Joels L.A., Hull M.G. // *Hum. Reprod.* – 1996. – Vol. 11(6). – P. 1227–31.
636. Lombardo F. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility: an overview / Lombardo F., Sansone A., Romanelli F. et al. // *Asian J. Androl.* – 2011. – Vol. 13, N 5. – P. 690–697.
637. Lopes P. Sterilite du couple / P. Lopes, P. Thonneau, M.O. Alnot [et al.] // *Concours med.* – 1996. – Vol. 118, N 40. – P. 13–25.
638. Lotti F. Elevated Body Mass Index correlates with Higher Seminal Plasma Interleukin 8 Levels and Ultrasonographic Abnormalities of the Prostate in Men attending an Andrology Clinic for Infertility / F. Lotti, G. Corona, G.M. Colpi et al. // *J. Endocrinol Invest.* – 2011.
639. Ludwig M., Schroeder-Printzen I., Ludecke G., Weidner W. Comparison of expressed prostatic secretions with urine after prostatic massage—a means to diagnose chronic prostatitis inflammatory chronic pelvic pain syndrome // *Urology.* – 2000. – V. 55 (2). – P. 175–7.
640. Ma K., Sharkey A. et al. Towards the molecular localisation of the AZF locus: mapping of microdeletions in azoospermic men within 14 subintervals of interval 6 of the human Y-chromosome. / Ma K., Sharkey A., Kirsch S., Vogt P., Keil R., Hargreave T.B., McBeath S., Chandley A.C. // *Hum Mol Genet.* – 1992. – Vol. 1(1). – P. 29–33.
641. MacLeod J., Gold R. The male factor in fertility and infertility. II. Spermatozoa counts in 1000 men of known fertility and in 1000 cases of infertile marriage // *J. Urol.* – 1951. – V. 66. – P. 436–445.
642. Machev N. Sequence family variant loss from the AZFc interval of the human Y-chromosome, but not gene copy loss, is strongly associated with male infertility / Machev N., Saut N., Longepied G. et al. // *J Med Genet.* – 2004. Vol. 41(11) – P. 814–25.
643. Machev N., Gosset P., Viville S. Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: teratozoospermia // *Cytogenet Genome Res.* – 2005. – Vol. 111(3–4). – P. 352–7.
644. Machmoud A. Иммунологические нарушения / Machmoud A., Comhaire F. // *Клиническая андрология*: под. ред. В.–Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – С. 78–85.
645. Macomber D., Sanders B. The spermatozoa count. Its value in the diagnosis, prognosis, and treatment of sterility // *N. Engl. J. Med.* – 1929. – V. 200. – P. 981–990.
646. MacPherson A., Scott R., Yates R. The effect of selenium supplementation in subfertile males // *Proceedings of the Eighth International Symposium on Trace Elements in Man and Animals 1993. Jena (Germany): Verlag Media Turistik.* – 1993. – P. 566–569.
647. Mahmoud A. Системные причины мужского бесплодия / Mahmoud A., Comhaire F. // *Клиническая андрология*: под. ред. В.Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – С. 90–98.
648. Mahmoud A. Эндокринные расстройства / Mahmoud A., Comhaire F. // *Клиническая андрология*: под. ред. В.Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – С. 398–409.
649. Mahmoud A.M. Inhibin and steroid response to testicular stimulation with pure FSH (Metrodin) in infertile men with unilateral cryptorchidism / A.M. Mahmoud, F.H. Comhaire, A. Vereecken, G. Verhorven [et al.] // *Andrologia.* – 1996. – Vol. 28, N 2. – P. 103–108.

650. Mahood I.K. In utero exposure to di(nbutyl) phthalate and testicular dysgenesis: comparison of fetal and adult end points and their dose sensitivity. / Mahood I.K., Scott H.M., Brown R., Hallmark N., Walker M., Sharpe R.M. // *Environ Health Perspect.* – 2007. – Vol. 115 (Suppl 1). – P. 55–61.
651. Mangoli V., Dandekar S., Desai S., Mangoli R. The outcome of ART in males with impaired spermatogenesis // *Hum. Reprod. Sci.* – 2008. – Vol.1 (2). – P. 73–6.
652. Manning M., Junemann K.P., Alken P. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352 (9121). – P. 37.
653. Mantovani F. Anatomic-functional changes in the prostate and seminal vesicles with aging / F. Mantovani, G. Mastromarino, F. Colombo [et al.] // *Arch. Ital. Di Urologia, Andrologia.* – 1993. – Vol. 65, N 5. – P. 477–482.
654. Marcello Cocuzza. The role of varicocele repair in the new era of assisted reproductive technology / Marcello Cocuzza, Mariana Amora Cocuzza, Frances Monette Papa Bragais, Ashok Agarwal // *Clinics.* – 2008. – N 63. – P. 395–404.
655. Martin R.H. A Comparison of the Frequency of Sperm Chromosome Abnormalities in Men with Mild, Moderate, and Severe Oligozoospermia / R.H. Martin, A.W. Rademaker, C. Greene et al. // *Biology of Reproduction.* – 2003. – Vol. 69. – P. 535–539.
656. Martin R.H. Chromosomal abnormalities in human sperm // *Advances in Male-Mediated developmental toxicity.* – 2003. – Vol. 518. – P. 181–188.
657. Martin-Du Pan R.C. Effect des gonadotrophines, de la testostérone et de l'hormone de croissance sur la spermatogenèse chez deux patients hypophysectomies / R.C. Martin-Du Pan, M.L. Aubert, M. Biondo, A. Campana // *J. Gynecol., Obstetr. Biologie de la Reproduction.* – 1995. – Vol. 24, N 4. – P. 357–361.
658. Martin-du Pan R.C., Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? // *Hum Reprod.* – 1995. – Vol.10 (8). – P. 1940–1945.
659. Martini E. Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. / Martini E., Geraedts J.P.M., Liebaers I., Land J.A., Capitanio G.L., Ramaekers F.C., Hopman A.H. // *Hum Reprod.* – 1996. – Vol. 11(8). – P. 1638–43.
660. Matorras R. Sperm morphology analysis (strict criteria) in male infertility is not a prognostic factor in intrauterine insemination with husband's sperm / R. Matorras, B. Corcostequi, C. Perez, M. Mandiola [et al.] // *Fertility Sterility.* – 1995. – Vol. 63, N 3. – P. 608–611.
661. Matschulat A.N. The alteration of the motility rate of human spermatozoa and relationships to morphological quality / A.N. Matschulat, C. Schirren // *Andrologia.* – 1989. – Vol. 21, N 1. – P. 83–92.
662. Matthews G.J., Schlegel P.N., Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 154 (6). – P. 2070–3.
663. Matthiesson K.L., McLachlan R.I. Male hormonal contraception: concept proven, product in sight? // *Hum Reprod Update.* – 2006. – Vol. 12(4). – P. 463–82.
664. Matzuk M.M. The biology of infertility: research advances and clinical challenges / Matzuk M.M., Lamb D.J. // *Nat. Med.* – 2008. – Vol. 14, № 11. – P. 1197–1213.
665. Mau Kai C. Sons conceived by assisted reproduction techniques inherit deletions in the azoospermia factor (AZF) region of the Y chromosome and the DAZ gene copy number. / Mau Kai C., Juul A., McElreavey K., Ottesen A.M., Garn I.D., Main K.M., Loft A., Juergensen N., Skakkebaek N.E., Andersen A.N., Rajpert-De Meyts E. // *Hum Reprod.* – 2008. – Vol. 23(7). – P. 1669–78.
666. Maurer C.A. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery / Maurer C.A., Z'Graggen K., Renzulli P.,

Schilling M.K., Netzer P., Buchler M.W. // *Br J Surg.* – 2001. – Vol. 88 (11). – P. 1501–1505.

667. Mc Connel E.M. The hystopathology oft he epididymis in a group of cases of azoospermia with normal testicular function / E.M. Mc Connel // *Brit. J. Urol.* – 1981. – Vol. 53, N 2. – P. 173–178.

668. McLachlan R.I., Mallidis C., Ma K. et al. Genetic disorders and spermatogenesis // *Reprod Fertil Devel.* – 1998. – V. 10. – P. 97–104.

669. McVicar C.M. Effects of vasectomy on spermatogenesis and fertility outcome after testicular sperm extraction combined with ICSI / McVicar C.M., O'Neill D.A., McClure N., Clements B., McCullough S.E., Lewis S.E.M. // *Hum Reprod.* – 2005. – Vol. 20 (10). – P. 2795–800.

670. Meacham R.B., Hellerstein D.K., Lipshultz L.I. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. // *Fertil Steril.* – 1993. – Vol. 59 (2). – P. 393–397.

671. *Medicine de la Reproduction Masculine.* (Ed. G.Schaison et al.). – Paris: Flammarion med. scien., 1984.

672. Mehdi M. Aneuploidy rate in spermatozoa of selected men with severe teratozoospermia / Mehdi M., Gmidene A., Brahem S. et al. // *Andrologia.* – 2012. – Vol. 44. – P. 139–143.

673. Menasha J. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: new insights from a 12-year study / Menasha J., Levy B., Hirschhorn K. // *Genet Med.* – 2005. – Vol. 7. – P. 251–263.

674. Menchini-Fabris F., Rossi P., Palego P. et al. Declining sperm counts in Italy during the past 20 years // *Andrologia.* – 1996. – V. 28. – P. 304.

675. Merino G. Infection and male infertility: effect of different antibiotic regimens on semen quality / G. Merino, S. Carranza-Lira // *Arch. Andrology.* – 1995. – Vol. 35, N 3. – P. 209–212.

676. Merker H.J., Gunther T. Testis damage induced by zinc deficiency in rat // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 1997. – Vol. 11, N 1. – P. 19–22.

677. Mettallothionein binding zine inhibits nuclear chromatin decondensation of human spermatozoa / T. Suzuki, K. Nakajama, A. Yamamoto, H. Yamanaka // *Andrologia.* – 1995. – Vol. 27, N 3. – P. 161–164.

678. Meuleman E.J.H. Органная недостаточность и наиболее распространенные заболевания пожилых мужчин / Meuleman E.J.H., Comhaire F. // *Клиническая андрология: под. ред. В.–Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива; пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 328–335.

679. Miersch W.D., Schoeneich G., Winter P., Buszello H. Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. // *Br. J. Urol.* – 1995. – Vol.76 (5). – P. 636–8.

680. Miller F.N., Sidhu P.S. Does testicular microlithiasis matter? A review. // *Clin Radiol.* – 2002. – Vol. 57(10). – P. 883–90.

681. Miller K.D., Coughlin M.T., Lee P.A. Fertility after unilateral cryptorchidism: paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters // *Horm Res.* – 2001. – Vol. 55 (5). – P. 249–53.

682. Miura T., Yamauchi K., Takahashi H., Nagahama Y. Hormonal induction of all stages of spermatogenesis in vitro in the male Japanese eel (*Anguilla japonica*) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88, N 13. – P. 5774–5778.

683. Miyagawa Y. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study / Miyagawa Y., Tsujimura A., Matsumiya K., Takao T., et al. // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 173(6). – P. 2072–2075.

684. Momeni H.R., Eskandari N. Effect of vitamin E on sperm parameters and DNA integrity in sodium arsenite-treated rats // Iran. J. Reprod. Med. – 2012. – Vol. 10, N 3. – P. 249–256.
685. Monzy A. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in azoospermic patients: stressing the liaison between the urologist and reproductive medicine specialist / Monzy A., Kondylis F., Lynch D. et al. // Urology. – 2001. – Vol. 58 (1). – P. 69–75.
686. Moosani N. Chromosomal analysis of sperm from men with idiopathic infertility using sperm karyotyping and fluorescence in situ hybridization / N. Moosani, H.A. Pattinson, M.D. Cartet, D.M. Cox [et al.] // Fertility & Sterility. – 1995. – Vol. 64, N 4. – P. 811–817.
687. Morgante G. Treatment with carnitine, acetyl carnitine, L-arginine and ginseng improves sperm motility and sexual health in men with asthenopermia / Morgante G., Scolaro V., Tosti C. et al. // Minerva Urol. Nefrol. – 2010. – Vol. 62, N 3. – P. 213–218.
688. Mulhall J.P. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. / Mulhall J.P., Reijo R., Alagappan R., Brown L., Page D., Carson R., Oates R.D. // Hum. Reprod. – 1997. – Vol. 12(3). – P. 503–8.
689. Munoz M.G., Witkin S.S. Autoimmunity to spermatozoa, asymptomatic Chlamydia trachomatis genital tract infection and gamma delta T lymphocytes in seminal fluid from the male partners of couples with unexplained infertility // Hum Reprod. – 1995. – Vol. 10 (5). – P. 1070–4.
690. Naber K.G., Weidner W. Chronic prostatitis—an infectious disease? // J. Antimicrob. Chemother. – 2000. – Vol. 46 (2). – P. 157–61.
691. Nagvenkar P. Comparison of the sperm aneuploidy rate in severe oligozoospermic and oligozoospermic men and its relation to intracytoplasmic sperm injection outcome / Nagvenkar P., Zaveri K., Hinduja I. // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 84. – P. 925–931.
692. Naqy Z.P. Results of 55 intracytoplasmic sperm injection cycles in the treatment of male-immunological infertility / Z.P. Naqy, G. Verheyen, J. Liu, H. Joris [et al.] // Human Reproduction. – 1995. – Vol. 10, N 7. – P. 1775–1780.
693. Nathanson K.L. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor / Nathanson K.L., Kanetsky P.A., Hawes R. et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 77(6). – P. 1034–43.
694. Naz R.K. Antisperm immunity for contraception // J. Androl. – 2006. – Vol. 27(2). – P. 153–9.
695. Ness R.B., Markovic N., Carlson C.L., Coughlin M.T. Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination // Fertil Steril. – 1997. – Vol. 68 (2). – P. 205–13.
696. Nevoux P. Varicocele repair: does it still have a role in infertility treatment? / Nevoux P., Mitchell V., Chevallier D. et al. // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 23 (3). – P. 151–157.
697. New Developments in Reproductive Biology (Ed. R.H. Walker) // Arch. Pathol. Lab. Med, 1992. – V. 116. – P. 4.
698. Nguyen M.T. Effects of orchiopey on congenitally cryptorchid insulin-3 knockout mice. / Nguyen M.T., Showalter P.R., Timmons C.F., Nef S., Parada L.F., Baker L.A. // J. Urol. – 2002. – Vol. 168 (4 Pt 2). – P. 1779–1783.
699. Nicopoullos J.D. The role of sperm aneuploidy as a predictor of the success of intracytoplasmic sperm injection? / Nicopoullos J.D., Gilling-Smith C., Almeida P.A. et al. // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23. – P. 240–250.
700. Nieschlag E. Guidelines for the Use of Androgens in Men / Nieschlag E., Wang C., Handelsman D.J., et al. // Geneva: WHO, 1992.

701. Nieschlag E. Нарушения на уровне яичек / Nieschlag E., Behre H.M. // Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: под ред. акад. РАН и РАМН проф. И.И. Дедова: пер. с англ. / Nieschlag E., Behre H.M., Meschede D., Kamischke A. – М.: МИА, 2005. – С. 170.
702. Nieschlag E. Эмпирические подходы к лечению идиопатического мужского бесплодия / Nieschlag E., Behre H.M. // Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: под ред. акад. РАН и РАМН проф. И.И. Дедова: пер. с англ. / E.Nieschlag, E. Leifke – М.: МИА, 2005. – С. 170.
703. Nieschlag E., Behre H.M. (eds). *Andrology-Male Reproductive Health and Dysfunction*. // Berlin: Springer Verlag, 1997.
704. Nieschlag E., Hertle L., Fishedick A., Behre H.M. Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica // *Hum Reprod*. – 1995. – Vol. 10 (2). – P. 347–53.
705. Nili H.A. Impact of DNA damage on the frequency of sperm chromosomal aneuploidy in normal and subfertile men / Nili H.A., Mozdarani H., Pellestor F. // *Iran. Biomed. J.* – 2011. – Vol. 15. – P. 122–129.
706. Nilsson S., Edvinsson A., Nilsson B. Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction? // *Br. J. Urol.* – 1979. – Vol. 51(6). – P. 591–6.
707. Nirapathongporn A., Huber D., Krieger N. No-scalpel vasectomy at the King's birthday vasectomy festival // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335(8694). – P. 894–5.
708. Nord C. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. / Nord C., Bjoro T., Ellingsen D., Mykletun A., Dahl O. et al. // *Eur. Urol.* – 2003. – Vol. 44 (3). – P. 322–8.
709. Nuti F., Krausz C. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis // *Reprod. Biomed. Online*. – 2008. – Vol. 16(4). – P. 504–13.
710. O'Connell M., McClure N., Lewis S.E. The effects of cryopreservation on sperm morphology, motility and mitochondrial function // *Hum Reprod*. – 2002. – Vol. 17 (3). – P. 704–709.
711. Oates R.D., Amos J.A. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis // *J. Andro.* – 1994. – Vol. 15 (1). – P. 1–8.
712. Ogilvy-Stuart A.L., Shalet S.M. Effect of radiation on the human reproductive system // *Environ Health Perspect.* – 1993. – V. 101 (Suppl. 2). – P. 109–116.
713. Okabe M., Ikawa M., Ashkenas J. Male infertility and the genetics of spermatogenesis // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1998. – V. 62. – P. 1274–1281.
714. Okada H. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for non obstructive azoospermia / Okada H., Dobashi M., Yamazaki T., Hara I., Fujisawa M., Arakawa S., Kamidono S. // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 168 (3). – P. 1063–7.
715. Orth J.M., Gunsalus G.L., Lamperti A.A. Evidence from the Sertoli celldepleted rats indicates that spermatid number in adults depends on numbers of Sertoli cells produced during the perinatal development // *Endocrinology*. – 1988. – V. 122. – P. 787–794.
716. Osegbe D.N. Pulse pattern of luteinizing hormone (LH) in patients with varicocele: A preliminary report / D.N. Osegbe // *Andrologia*. – 1989. – Vol. 21, N 1. – P. 23–27.
717. Ovesen P. Growth hormone treatment of subfertile males / P. Ovesen, J.O. Jorgensen, J. Ingerslev [et al.] // *Fertility Sterility*. – 1996. – Vol. 66, N 2. – P. 292–298.
718. Ovesen P. Impaired growth hormone secretion and increased growth hormone-binding protein levels in subfertile males / P. Ovesen, J.O. Jorgensen, T. Kjaer, K.K. Ho [et al.] // *Fertility Sterility*. – 1996. – Vol. 65, N 1. – P. 165–169.
719. Paduch D.A., Niedzielski J. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study // *J. Urol.* – 1997. – Vol. 158 (3 Pt 2). – P. 1128–32.

720. Pajarinen J., Karhunen P.J., Savolainen V. et al. Moderate alcohol consumption and disorders of human spermatogenesis // *Alcohol Clin Exper Res.* – 1996. – V. 20. – P. 332–337.

721. Pajarinen J., Laippala P., Penttilä A., Karhunen P.J. Incidence of disorders of spermatogenesis in middle aged Finnish men, 1981-91: two necropsy series // *Brit. Med. J.* – 1997. – V. 314. – P. 13–18.

722. Pajarinen J., Savolainen V., Perola M. et al. Glutathione S-transferase-M1 'null' genotype and alcohol-induced disorders of human spermatogenesis // *Int. J. Androl.* – 1996. – V. 19. – P. 155–163.

723. Pajarinen J.T., Karhunen P.J. Spermatogenic arrest and Sertolionly syndrome - common alcohol-induced disorders of the human testis // *Int. J. Androl.* – 1994. – V. 17. – P. 292–299.

724. Palermo G.D. Chromosome analysis of epididymal and testicular sperm in azoospermic patients undergoing ICSI / Palermo G.D., Colombero L.T., Hariprashad J.J. et al. // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17. – P. 570–575.

725. Palomo A. Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report // *J. Urol.* – 1949. – Vol. 61. – P. 604–607.

726. Pang M.G., Kim Y.J., Lee S.H., Kim C.K. The high incidence of meiotic errors increases with decreased sperm count in severe male factor infertilities // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20(6). – P. 1688–94.

727. Paradisi R. Effects of high doses of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male factor infertility: results of a pilot study. / Paradisi R., Busacchi P., Seracchioli R., Porcu E., Venturoli S. // *Fertil Steril.* – 2006. – Vol. 86(3). – P. 728–31.

728. Paradisi R. Increased levels of interferon-gamma in seminal plasma of infertile men / R. Paradisi, M. Capelli, M. Mandini, E. Bellavia [et al.] // *Andrologia.* – 1996. – Vol. 28, N 3. – P. 157–161.

729. Parikh F.R. Computer-assisted semen analysis parameters in men with varicocele: is surgery helpful? / F.R. Parikh, S.A. Kamat, G.G. Kodwaney, D. Balaian // *Fertility & Sterility.* – 1996. – Vol. 66, N 3. – P. 440–445.

730. Parra B.L., Venable D.D., Gonzalez E., Eastham J.A. Testicular microlithiasis as a predictor of intratubular germ cell neoplasia // *Urology.* – 1996. – Vol. 48 (5). – P. 797–9.

731. Pasqualotto E.B. Effect of oxidative stress in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive procedures / Pasqualotto E.B., Agarwal A., Sharma R.K. et al. // *Fertil. Steril.* – 2004. – Vol. 81, N 4. – P. 973–976.

732. Pastuszak A.W. The genetics of male fertility—from basic science to clinical evaluation / A.W. Pastuszak, D.J. Lamb // *Journal of Andrology.* – 2012. – Vol. 33, № 6. – P. 1075–1084.

733. Patsalis P.C. Effects of transmission of Y-chromosome AZFc deletions. / Patsalis P.C., Sismani C., Quintana-Murci L., et al. // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360(9341). – P. 1222–4.

734. Patsalis P.C., Skordis N., Sismani C. et al. Identification of high frequency of Y chromosome deletions in patients with sex chromosome mosaicism and correlation with the clinical phenotype and Y-chromosome instability // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2005. – Vol. 35(2). – P. 145–9.

735. Paulozzi L., Erikson J.D., Jackson R.J. Hypospadias trends in two US surveillance systems // *Pediatrics.* – 1997. – V. 100. – P. 831–834.

736. Paulsen C.A., Berman N.G., Wang C. Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform // *Fertil Steril.* – 1996. – V. 65. – P. 1015–1020.

737. Pavlovich C.P., Schlegel P.N. Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis // *Fertil Steril.* – 1997. – Vol. 67(1). – P. 133–41.

738. Penkov A., Stanislavov R., Tzvetkov D. Male reproductive function in workers exposed to vibration // *Centr. Eur. J. Publ. Health.* – 1996. – V. 4. – P. 185–188.

739. Pentikainen V., Erkkila K., Dunkel L. Fas regulates germ cell apoptosis in the human testis in vitro // *Amer. J. Physiol.* – 1999. – V. 276 (2Pt. 1). – P. 310–316.
740. Perimenis P. Excessive verumontanum hyperplasia causing infertility / Perimenis P., Gyftopoulos K., Ravazoula P., Athanassopoulos A., Barbalias G. // *Urol. Int.* – 2001. – Vol. 67(2). – P. 184–5.
741. Petersen P.M. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. Petersen P.M., Skakkebaek N.E., Vistisen K., Rorth M., Giwercman A. // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17(3). – P. 941–7.
742. Peterson A.C. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. / Peterson A.C., Bauman J.M., Light D.E., McMann L.P., Costabile R.A. // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 166 (6). – P. 2061–4.
743. Peterson A.C., Lance R.S., Ruiz H.E. Outcomes of varicocele ligation done for pain // *J. Urol.* – 1998. – Vol. 159 (5). – P. 1565–7.
744. Petit F.M. Could sperm aneuploidy rate determination be used as a predictive test before intracytoplasmic sperm injection? / Petit F.M., Frydman N., Benkhalifa M. et al. // *Journal of Andrology.* – 2005. – Vol. 26. – P. 235–241.
745. Pettersson A. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer / Pettersson A., Richiardi L., Nordenskjöld A., Kaijser M., Akre O. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356 (18). – P. 1835–41.
746. Pfeiffer D. A Doppler-based study on the prevalence of varicocele in German children and adolescents. / Pfeiffer D., Berger J., Schoop C., Tauber R. // *Andrologia.* – 2006. – Vol. 38 (1). – P. 13–9.
747. Pham K.N. The effect of body mass index on the outcomes of varicocelectomy / Pham K.N., Sandlow J.I. // *J Urol.* – 2012. – Vol. 187 (1). – P. 219–221.
748. Piaton E. Clinical value of fine-needle aspiration cytology and biopsy in the evaluation of male infertility. A comparative study of 48 infertile patients / E. Piaton, J.P. Fendler, N. Berqer, P. Perrin [et al.] // *Arch. Pathol. Laboratory Medicine.* – 1995. – Vol. 119, N 8. – P. 722–726.
749. Piediferro G.. Carcinoma in situ in azoospermia non-ostitutiva sfuggito alla TEFNA e diagnosticato con TESE: Case report. / Piediferro G., Contalbi G.F., Nerva F., Colpi G.M. // *Arch Ital Urol Androl.* – 2004. – Vol. 11. – P. 123.
750. Pierik F.H. Is roUTlne scrotal ultrasound advantageous in infertile men? / Pierik F.H., Dohle G.R., van Muiswinkel J.M., Vreeburg J.T., Weber R.F. // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 162 (5). – P. 1618–20.
751. Pierik F.H. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis / Pierik F.H., Vreeburg J.T., Stijnen T., De Jong F.H., Weber R.F. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83 (9). – P. 3110–4.
752. Pierik F.H. The advantages of standardized evaluation of male infertility / Pierik F.H., van Ginneken A.M., Dohle G.R., Vreeburg J.T., Weber R.F. // *Int. J. Androl.* – 2000. – Vol. 23 (6). – P. 340–6.
753. Poland M.L., Giblin P.T., Ager J.W., Moghissi K.S. Effects of stress on seminal quality in semen donors // *Int. J. Fertil.* – 1986. – V. 31. – P. 229–231.
754. Poongothai J. Genetics of human male infertility / Poongothai J., Gopenath T.S., Manonayaki S. // *Singapore Med. J.* – 2009. – Vol. 50 (4). – P. 336–347.
755. Potts R.J., Newbury C.J., Smith G. et al. Sperm chromatin damage associated with male smoking // *Mut. Res.* – 1999. – V. 423. – P. 103–111.
756. Prasad A.S. Zinc deficiency // *BMJ.* – 2008. – Vol. 326, N 7386. – P. 409–410.
757. *Pratique de l'Assistance Medicale a la Procreation.* (Eds. P.Barriere, S.Hamamah, J., D.Le Lannou and D. Royere). – Paris: Masson, 1996.
758. Preutthipan S. Comparative study between scrotal physical examination and scrotal ultrasonography in the detection of varicocele in men with infertility / S. Preutthipan, O.A. Nicholas // *J. Medical Association Thailand.* – 1995. – Vol. 78, N 3. – P. 135–139.

759. Pryor J.P. Erectile and ejaculatory problems in infertility. In: Hargreave TB (ed). *Male Infertility*. – Berlin: Springer-Verlag. –1997. – P. 319–36.
760. Purvis K., Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility // *Int. J. Androl.* – 1993. – Vol. 16 (1). – P. 1–13.
761. Purvis K., Christiansen E. The impact of infection on sperm quality // *J. Br. Fertil Soc.* – 1995. – Vol. 1. – P. 31–41.
762. Purvis K., Christiansen E. Male infertility: current concepts // *Ann Med.* – 1992. – V. 24. – P. 259–272.
763. Rachootin P., Olsen J. The risk of infertility and delayed conception associated with exposures in the Danish workplace // *J. Occup. Med.* – 1983. – V. 25. – P. 394–402.
764. Radouani F. Chlamydiose et infertilité masculine au Maroc / F. Radouani, A. Bennani, B. Takourt, N. Had [et al.] // *Contraception, Fertilité, Sexualité*. – 1996. – Vol. 24, N 10. – P. 779–783.
765. Rajender S., Singh L., Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene // *Asian. J. Androl.* – 2007. – Vol. 9(2). – P. 47–79.
766. Raleigh D. Stereological analysis of the human testis after vasectomy indicates impairment of spermatogenic efficiency with increasing obstructive interval / Raleigh D., O'Donnell L., Southwick G.J., de Kretser D.M., McLachlan R.I. // *Fertil Steril.* – 2004. – Vol. 81 (6). – P. 1595–603.
767. Reichart M., Kahane I., Bartoov B. In vivo and in vitro impairment of human and ram sperm nuclear chromatin integrity by sexually transmitted *Ureaplasma urealyticum* infection // *Biol. Reprod.* – 2000. – Vol. 63, N 4. – P. 1041–1048.
768. Repping S. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y-chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection / Repping S., Skaletsky H., Brown L., van Daalen S.K., Korver C.M., et al. // *Nat Genet.* – 2003. – Vol. 35(3). – P. 247–51.
769. Repping S. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure / Repping S., Skaletsky H., Lange J., Silber S., et al. // *Am J Hum Genet.* – 2002. – Vol. 71. – P. 906–22.
770. Reproductive Health Strategy. Reproductive Health Research World Health Organisation, Geneva. – Adopted at the 57th World Health Assembly, 2004.
771. Restoration of normal sperm characteristics in hypoprolactinemic infertile men treated with metoclopramide and exogenous human prolactin // *Clin. Pharmacol. Therapeutics.* – 1995. – Vol. 58, N 3. – P. 354–359.
772. Ritzun E.M. Undescended testes: a consensus on management // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159 (Suppl 1). – P. 87–90.
773. Robin G. Cryptorchidism: from physiopathology to infertility / G. Robin, F. Boitrelle, F. Marcelli et al. // *Gynecol Obstet Fertil.* – 2010. – Vol. 38 (10). – P. 588–599.
774. Robins T.G., Bornman M.S., Ehrlich R.I. et al. Semen quality and fertility of men employed in a South African lead acid battery plant // *Amer. J. Industr. Med.* – 1997. – V. 32. – P. 369–376.
775. Rolf C. Стареющий мужчина / Rolf C., Nieschlag E., Behre H.M. // *Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: под ред. акад. РАН и РАМН проф. И.И. Дедова: пер. с англ.* / Rolf C., Nieschlag E. – М.: МИА, 2005. – С. 507–522.
776. Rolf C., Cooper T.G., Yeung C.H., Nieschlag E. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Hum. Reprod.* – 1999. – Vol. 14, N 4. – P. 1028–1033.
777. Rolf C. Reproductive parameters of older compared to younger men of infertile couples / C. Rolf, H.M. Behre, E. Nieschlag // *Inter. J. Andrology.* – 1996. – Vol. 19, N 3. – P. 135–142.

778. Rubes J., Lowe X., Moore D. et al. Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men // *Fertil Steril.* – 1998. – V.70. – P. 715–723.
779. Rudkin L., Taylor M.J., Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2004. – Vol. 18 (4):CD003382.
780. Ruiz-Romero J., Sarquella J., Pomerol J.M. A new device for microsurgical sperm aspiration // *Andrologia.* – 1994. – Vol. 26 (2). – P. 119–20.
781. Ruther U. Successful interferon-alpha 2, a therapy for a patient with acute mumps orchitis / Ruther U., Stilz S., Rohl E., Nunnensiek C., Rassweiler J., Dorr U., Jipp P. // *Eur. Urol.* – 1995. – Vol. 27(2). – P. 174–6.
782. Rybar R. Male obesity and age in relationship to semen parameters and sperm chromatin integrity / Rybar R., Kopecka V., Prinosilova P. et al. // *Andrologia.* – 2011. – Vol. 43 (4). – P. –286–291.
783. Sabaneq E.Jr. Effectiveness of crossover transseptal vasoepididymostomy in treating complex obstructive azoospermia / E. Jr. Sabaneq, A.J. Thomas // *Fertility Sterility.* – 1995. – Vol. 63, N 2. – P. 392–396.
784. Safarinejad M.R., Safarinejad S., Shafiei N., Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study // *J. Urol.* – 2012. – Vol. 188, N 2. – P. 526–531.
785. Saito K. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. / Saito K., Suzuki K., Iwasaki A., Yumura Y., Kubota Y. // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104 (3). – P. 521–4.
786. Saleh R.A. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility / Saleh R.A., Agarwal A., Nada E.A. et al. // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 79, Suppl. 3. – P. 1597–1605.
787. Sanchez-Gutierrez M., Garcia-Montalvo E.A., Izquierdo-Vega J.A., Del Razo L.M. Effect of dietary selenium deficiency on the in vitro fertilizing ability of mice spermatozoa // *Cell. Biol. Toxicol.* – 2008. – Vol. 24, N 4. – P. 321–329.
788. Sandlow J.I. Обследование при нарушениях репродуктивной функции у мужчин / Sandlow J.I., Chan P.T.K., Goldstein M., Rosenwaks Z. // *Секреты репродуктивной медицины: под общ. ред. акад. РАМН проф. В.И. Кулакова.* – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – С. 38–47.
789. Sarica K. Urological evaluation of Bencet patients and the effect of colchicine on fertility / K. Sarica, O. Suzer, A. Gurler, S. Baltaci [et al.] // *Eur. Urology.* – 1995. – Vol. 27, N 1. – P. 39–42.
790. Sarrate Z. FISH studies of chromosome abnormalities in germ cells and its relevance in reproductive counseling / Sarrate Z., Blan-co J., Anton E. // *Asian J. Androl.* – 2005. – Vol. 7. – P. 227–236.
791. Sawada Y., Ackerman D., Behrman S.J. Motility and respiration of human spermatozoa after cooling to various low temperatures. // *Fertil Steril.* – 1967. – Vol. 18 (6). – P. 775–81.
792. Schaeffer A.J. Clinical practice. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355 (16). – P. 1690–8.
793. Schiefer H.G. Microbiology of male urethroadnexitis: diagnostic procedures and criteria for aetiologic classification // *Andrologia.* – 1998. – Vol. 30(Suppl 1). – P. 7–13.
794. Schill W.B. Diagnosis and treatment of ejaculatory sterility. In: Paulson J.D., Nigro-Vilar A., Lucena E., Martini L. (eds). *Andrology. Male Fertility and Sterility.* – Orlando: Academic Press, 1986. – p. 599–617.
795. Schill W.B. Pregnancy after brompheniramine treatment of a diabetic with incomplete emission failure // *Arch. Androl.* – 1990. – Vol. 25 (1). – P. 101–4.

796. Schill W.B. Андрология: определение, клинические аспекты и распространенность андрологических нарушений / Schill W.B., Comhaire F.H., Hargreave T.V. // Клиническая андрология: под. ред. В.–Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – С. 19–23.
797. Schlegel P.N. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision // Hum. Reprod. – 1999. – Vol. 14 (1). – P. 131–5.
798. Schlegel P.N., Shin D., Goldstein M. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens // J. Urol. – 1996. – P. 155 (5). – P. 1644–8.
799. Schopohl J., Mehlretter G., von Zumbusch R., Eversmann T., von Werder K. Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // Fertil Steril. – 1991. – Vol. 56 (6). – P. 1143–50.
800. Schoysman R. Vaso-epididymostomy – a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery // Acta Eur Fertil. – 1990. – Vol. 21 (5). – P. 239–45.
801. Schroeder-Printzen I. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/TESE Group Giessen. Schroeder-Printzen I., Zumbusch R., Bispink L., Palm S. et al. // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15 (12). – P. 2531–5.
802. Schroeder-Printzen I. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. / Schroeder-Printzen I., Ludwig M., Kohn F., Weidner W. // Hum Reprod. – 2000. – Vol. 15 (6). – P. 1364–8.
803. Schroeder-Printzen I., Diemer T., Weidner W. Vasovasostomy // Urol. Int. – 2003. – Vol. 70 (2). – P. 101–7.
804. Schuhrke T.D., Kaplan G.W. Prostatic utricle cysts müllerian duct cysts // J. Urol. – 1978. – V. 119 (6). – P. 765–7.
805. Schulze W., Rehder U. Organization and morphogenesis of the human seminiferous epithelium // Cell Tissue Res. – 1984. – Vol. 237 (3). – P. 395–407.
806. Schwarzer J. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmatic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms / Schwarzer J., Fiedler K., Hertwig I., Krusmann G., Wörfel W., Schleyer M., Mühlen B., Pickl U., Luchner-Ernst D. // Urol. Int. – 2003. – Vol. 70 (2). – P. 119–23.
807. Schwingl P.J., Guess H.A. Safety and effectiveness of vasectomy // Fertil Steril. – 2000. – Vol. 73 (5). – P. 923–36.
808. Scorer C.G. The descent of the testis // Arch. Dis. Child. – 1964. – Vol. 39. – P. 605–9.
809. Seqalen J. LH nuclear magnetic resonance of human seminal plasma in vitro fertilization attempts: use of automatic spectrum analysis / J. Seqalen, J.D. de Certaines, M. Le Calve, D. Colleu [et al.] // J. Reproduction Fertility. – 1995. – Vol. 103, N 1. – P. 181–187.
810. Setchell B.P. The Parkes Lecture. Heat and the testis // J. Reprod. Fertil. – 1998. – V. 114. – P. 179–194.
811. Seyferth W., Jecht E., Zeitler E. Percutaneous sclerotherapy of varicocele // Radiology. – 1981. – Vol. 139 (2). – P. 335–40.
812. Shalet S.M. Effect of irradiation treatment on gonadal function in men treated for germ cell cancer // Eur. Urol. – 1993. – V. 23. – P. 148–151.
813. Sharlip I.D. Best practice policies for male infertility / Sharlip I.D., Jarow J.P., Belker A.M. et al. // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 77, N 5. – P. 873–882.
814. Sharma K.K. Oral steroid therapy for subfertile males with antisperm antibodies in the semen: prediction of the responders / K.K. Sharma, C.L. Barratt, M.J. Pearson, I.D. Cooke // Human Reproduction. – 1995. – Vol. 10, N 1. – P. 103–109.

815. Sharpe R.M. On the importance of being earnest. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years // *Hum Experim Toxicol*, 1995. – V. 14. – P. 463–464.
816. Sharpe R.M., Skakkebaek N.E. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*, 1993. – V. 341. – P. 1392–1395.
817. Sherman J.K., Bunge R.G. Observations on preservation of human spermatozoa at low temperatures. // *Proc Soc Exp Biol Med*. – 1953. – Vol. 82 (4). – P. 686–8.
818. Sheynkin Y.R. Microsurgical repair of iatrogenic injury to the vas deferens / Sheynkin Y.R., Hendin B.N., Schlegel P.N., Goldstein M. // *J. Urol*. – 1998. – Vol. 159 (1). – P. 139–41.
819. Shi Q., Martin R.H. Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and in infertile men // *Reproduction*. – 2001. – Vol. 121. – P. 655–666.
820. Shimonovitz S. High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility / Shimonovitz S., Barak V., Zacut D., Ever-Hadani P., Ben Chetrit A., Ron M. // *Hum Reprod*. – 1994. – Vol. 9 (4). – P. 653–5.
821. Shin D. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vassal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia / Shin D., Lipshultz L.I., Goldstein M., Barme G.A., Fuchs E.F. et al. // *Ann. Surg.* – 2005. – 241(4). – P. 553–558.
822. Shiratori K. Effect of licorice extract (Fm100) on release of secretin and exocrine pancreatic secretion in humans / Shiratori K., Watanabe S.I., Takeuchi T. et al. // *Pancreas*. – 1986. – Vol. 1, N 6. – P. 483–487.
823. Showell M.G. Antioxidants for male subfertility / Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Brown J. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 12. – CD007411.
824. Shufaro Y., Prus D., Laufer N., Simon A. Impact of repeated fine needle aspiration (TEFNA) and testicular sperm extraction (TESE) on the microscopic morphology of the testis: an animal model // *Hum. Reprod*. – 2002. – Vol. 17 (7). – P. 1795–9.
825. Shulze W., Thoms F., Knuth U.A. Testicular sperm extraction: comprehensive analysis with simultaneously performed histology in 1418 biopsies from 766 subfertile men // *Hum. Reprod*. – 1999. – Vol. 14 (1). – P. 82–96.
826. Sibouler A. Maladies sexuellement transmissibles / A. Sibouler. – 2 ed Masson. – 1991. – N 1. – P. 83–85. (Цит. по L.A.Toskin [et al.], 2000).
827. Sierra-Santoyo A., Hernandez M., Albores A., Cebrian M.E. Sex-Dependent Regulation of Hepatic Cytochrome P-450 // *Toxicol. Sci.* – 2000. – Vol. 54. – P. 81–87.
828. Siffroi J.P., Le Bourhis C., Krausz C. et al. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y-chromosome long arm deletions // *Hum Reprod*. – 2000. – Vol. 15(12). – P. 2559–62.
829. Sigmund G. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy / Sigmund G., Bahren W., Gall H., Lenz M., Thon W. // *Radiology*. – 1987. – Vol. 164 (1). – P. 161–8.
830. Silber S., Munn S. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction (TESE) in men with non-obstructive azoospermia. Proceedings EAA International Symposium 'Genetics of Male Infertility: from Research to Clinic' // October 2–4, Florence, Italy, 2003.
831. Silber S.J. Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. / Silber S.J., Balmaceda J., Borrero C., Ord T., Asch R. // *Fertil Steril*. – 1988. – Vol. 50 (3). – P. 525–8.
832. Silber S.J. Y-chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction / Silber S.J., Alagappan R., Brown L.G., Page D.C. // *Hum. Reprod*. – 1998. – Vol. 13(12). – P. 3332–3337.

833. Silber S.J., Grotjan H.E. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010 cases by the same surgeon // *J. Androl.* – 2004. – Vol. 25 (6). – P. 845–59.
834. Simo M. Ultrasound diagnostic of posterior urethritis in men / M. Simo, M. Sluzhynska // *Abstr. 10th European Congress of Radiology – ECR'97, Vienna, Austria March 2–7, 1997.* – Amsterdam, 1997. – P. 1154.
835. Simon L. Clinical significance of sperm DNA damage in assisted reproduction outcome / Simon L., Brunborg G., Stevenson M. et al. // *Human Reproduction.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1594–1608.
836. Simoni M., Bakker E., Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the ART 2004 // *Int. J. Androl.* – 2004. – 27(4). – P. 240–9.
837. Skakkebaek N.E. Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. // *Histopathology.* – 1978. – Vol. 2. – P. 157–70.
838. Skakkebaek N.S., Rajpert-De Meyts E., Main K.M. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects // *Hum. Reprod.* – 2001. – Vol. 16 (5). – P. 972–8.
839. Skaletsky H. The male-specific region of the human Y-chromosome is a mosaic of discrete sequence classes / Skaletsky H., Kuroda-Kawaguchi T., Minx P.J. et al. // *Nature.* – 2003. – Vol. 423. – P. 825–37.
840. Smit M. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelelectomy is associated with increased pregnancy rate. / Smit M., Romijn J.C., Wildhagen M.F., Veldhoven J.L., Weber R.F., Dohle G.R. // *J. Urol.* – 2010. – Vol. 183(1). – P. 270–4.
841. Smith E.P., Conti M. Growth factors and testicular function: relevance to disorders of spermatogenesis in humans // *Semin Reprod Endocrinol.* – 1996. – V.14. – P. 209–218.
842. Smith J.C. The vitamin A-zinc connection: a review // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1980. – Vol. 355. – P. 62–75.
843. Smith K.D., Steinberger E. Survival of spermatozoa in a human sperm bank. Effects of long-term storage in liquid nitrogen // *J. Am. Med. Assoc.* – 1973. – Vol. 223 (7). – P. 774–7.
844. Sofikitis N., Miyagawa I., Dimitriadis D. et al. Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity // *J. Urol.* – 1995. – V. 154. – P. 1030–1034.
845. Sokal D. Vasectomy by ligation and excision, with or without fascial interposition: a randomized controlled trial. / Sokal D., Irsula B., Hays M., Chen-Mok M., Barone M.A: Investigator Study Group // *BMC Med.* – 2004. – Vol. 2. – P. 6.
846. Sokal D.C. A comparison of vas occlusion techniques: cautery more effective than ligation and excision with fascial interposition. / Sokal D.C., Irsula B., Chen-Mok M., Labrecque M., Barone M.A. // *BMC Urol.* – 2004. – Vol. 4 (1). – P. 12.
847. Sousa M. Predictive value of testicular histology in secretory azoospermic subgroups and clinical outcomes after microinjection of fresh and frozen-thawed sperm and spermatids / Sousa M., Cremades N., Silva J., Oliveira C., Ferraz L., Teixeira da Silva J., Viana P., Barros A. // *Hum Reprod.* – 2002. – Vol. 17 (7). – P. 1800–10.
848. Staessen C. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. / Staessen C., Tournaye H., van Assche E., Michiels A. et al. // *Hum Reprod Update.* – 2003. – Vol. 9(4). – P. 319–30.
849. Steeno O.P., Pangkahila A. Occupational influences on male fertility and sexuality // *Andrologia.* – 1984. – V.16. – P. 5–22.
850. Steger K. Immunohistochemical detection of immature Sertoli cell markers in testicular tissue of infertile adult men: a preliminary study / K. Steger, R. Rey, S. Kliesch, F. Louis [et al.] // *Inter. J. Andrology.* – 1996. – Vol. 19, N 2. – P. 122–128.

851. Stillman R.J. In utero exposure to diethylstilboesterol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1982. – V. 142. – P. 905–921.
852. Stouffs K., Tournaye H., Liebaers I., Lissens W. Male infertility and the involvement of the X-chromosome // *Hum. Reprod. Update.* – 2009. – Vol. 15(6) . – P. 623–37.
853. Stuppia L. Aquarter of men with idiopathic oligo-azospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11 / Stuppia L., Gatta V., Calabrese G., Guanciali Franchi P. et al. // *Hum. Genet.* – 1998. – Vol. 102(5). – P. 566–70.
854. Subhan F. Oligospermia and its relation with hormonal profile / F. Subhan, F. Tahir, R. Ahmad, Z.D. Khan // *J. Pakistan Medical Association.* – 1995. – Vol. 45, N 9. – P. 246–247.
855. Suleiman S.A. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E / Suleiman S.A., Ali M.E., Zaki Z.M. et al. // *J. Androl.* – 1996. – Vol. 17, N 5. – P. 530–537.
856. Suliburska J. The effects of L-arginine, alone and combined with vitamin C, on mineral status in relation to its antidiabetic, anti-inflammatory, and antioxidant properties in male rats on a high-fat diet / Suliburska J., Bogdanski P., Krejpcio Z. et al. // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2014. – Vol. 157, N 1. – P. 67–74.
857. Sun. F. Is there a relationship between sperm chromosome abnormalities and sperm morphology? / F. Sun, E. Ko, R.H. Martin [Электронный доступ] // *Reproductive Biology and Endocrinology.* – 2006. – Vol. 4, № 1. Published online 2006 January 25. doi: 10.1186/1477-7827-4-1. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1395314/>.
858. Suominen J., Vierula M. Semen quality of Finnish men // *Brit. Med. J.* – 1993. – V. 306. – P. 1579.
859. Surya B.V. E. Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management / Surya B.V., Washecka R., Glasser J., Johanson K.E. // *Br. J. Urol.* – 1988. – Vol. 62 (5). – P. 491–3.
860. Swan S. Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure / Swan S., Kruse R., Liu F. et al. // *Environ Health Perspect.* – 2003. – Vol. 111. – P. 1478–1484.
861. Tan S.M. Laparoscopic varicocelectomy: technique and results. / Tan S.M., Ng F.C., Ravintharan T., Lim P.H., Chng H.C. // *Br. J. Urol.* – 1995. – Vol. 75 (4). – P. 523–8.
862. Tas S., Lauwerys R., Lison D. Occupational hazards for the male reproductive system // *Crit. Rev. Toxicol.* – 1996. – Vol. 26. – P. 261–307.
863. Tauber R. Johnsen N. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results // *J. Urol.* – 1994. – Vol. 151(2). – P. 386–90.
864. Taylor-Robinson D. Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections // *Hum. Reprod.* – 1997. – 12(11 Suppl). – P. 113–20.
865. Taylor-Robinson D. Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 23 (4). – P. 671–84.
866. Teerds K.J. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models / Teerds K.J., de Rooij D.G., Keijer J. // *Hum Reprod Update.* – 2011. – Vol. 17 (5). – P. 667–683.
867. Tempest H.G., Martin R.H. Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 21(3). – P. 223–7.
868. Terada H. A case of male infertility with a chromosomal abnormality of 45, X/46, X + mar / H. Terada, Y. Yamauchi, T. Ushiyama, K. Suzuki [et al.] // *Japan J. Urology.* – 1995. – Vol. 86, N 7. – P. 1294–1297.
869. Terava A.N. Infertility and the use of infertility treatments in Finland: prevalence and socio-demographic determinants 1992–2004 / Terava A.N., Gissler M., Hemminki E., Luoto R. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2008. – Vol. 136 (1). –P. 61–66.

870. Thiele J.J. Ascorbic acid and urate in human seminal plasma: determination and interrelationships with chemiluminescence in washed semen / J.J. Thiele, H.J. Friesleben, J. Fuchs, F.R. Ochsendorf // *Human Reproduction*. – 1995. – Vol. 10, N 1. – P. 110–115.
871. Thomas J.O. Primary testicular causes of infertility. Do environmental and socio-cultural factors have a role? / J.O. Thomas, A. Jamal // *Tropical Geographical Medicine*. – 1995. – Vol. 47, N 5. – P. 203–205.
872. Thomas K. The incidence and significance of testicular microlithiasis in a subfertile population / Thomas K., Wood S.J., Thompson A.J., Pilling D., Lewis-Jones D.I. // *Br. J. Radiol.* – 2000. – Vol. 73 (869). – P. 494–7.
873. Tiemessen C.H., Evers J.L.H., Bots R.S.G.M. Tightfitting underwear and sperm quality // *Lancet*. – 1997. – V. 347. – P. 1844–1845.
874. Tiepolo L., Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y-chromosome long arm. // *Hum. Genet.* – 1976. – Vol. 34. – P. 119–24.
875. Tincello D.G., Saunders P.T., Hargreave T.B. Preliminary investigations on androgen receptor gene mutations in infertile men. // *Mol Hum Reprod.* – 1997. – Vol. 3(11). – P. 941–3.
876. Tomlinson M.J., Barratt C.L.R., Cooke I.D. Prospective study of leukocytes and leukocyte subpopulations in semen suggests they are not a cause of male infertility // *Fertil Steril.* – 1993. – P. 60 (6). – P. 1069–75.
877. Toppari J. Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): environmental connection. / J. Toppari, H.E. Virtanen, K.M. Main, N.E. Skakkebaek // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2010. – Vol. 88 (10). – P. 910–919.
878. Toppari J., Larsen J.C., Christiansen P. et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens // *Environ Health Perspect.* – 1996. – V. 104 (Suppl). – P. 741–803.
879. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective // *Hum. Reprod. Update.* – 2008. – Vol. 14, N 3. – P. 243–258.
880. Tremellen K., Miari G., Froiland D., Thompson J. A randomised control trial examining the effect of an antioxidant (Menevit) on pregnancy outcome during IVF-ICSI treatment // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2007. – Vol. 47, N 3. – P. 216–221.
881. Trum J.W. Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. / Trum J.W., Mol B.W., Pannekoek Y., Spanjaard L. et al. // *Fertil Steril.* – 1998. – Vol. 70 (2). – P. 315–9.
882. Turek P.J. The reversibility of anabolic steroid-induced azoospermia / P.J. Turek, R.H. Williams, J.H. Gilbaugh, L.I. Lipshultz // *J. Urology.* – 1995. – Vol. 153, N 5. – P. 1628–1630.
883. Turek P.J., Cha I., Ljung B.M. Systematic fine-needle aspiration of the testis: correlation to biopsy and results of organ 'mapping' for mature sperm in azoospermic men. *Urology.* – 1997. – Vol. 49 (5). – P. 743–8.
884. Turner K.J., Sharpe R.M. Environmental oestrogens - present understanding // *Rev. Reprod.* – 1997. – V. 2. – P. 69–73.
885. Turner T.T. On the epididymis and its role in the development of the fertile ejaculate // *J. Androl.* – 1995. – V. 16. – P. 292–298.
886. Tuttleman F. Gene polymorphisms and male infertility-a metaanalysis and literature review / Tuttleman F., Rajpert-De Meyts E., Nieschlag E., Simoni M. // *Reprod. Biomed. Online.* – 2007. – Vol. 15(6). – P. 643–58.
887. Tyler-Smith C., Krausz C. The will-o'-the-wisp of genetics-hunting for the azoospermia factor gene // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360(9). – P. 925–7.
888. Ufearo C.S. Restoration of normal sperm characteristics in hypoprolactinemic infertile men treated with metoclopramide and exogenous human prolactin / C.S. Ufearo, O.E. Orisakwe // *Clin. Pharmacol. Therapeutics.* – 1995. – Vol. 58, N 3. – P. 354–359.

889. Unal D., Yeni E., Verit A., Karatas O.F. Clomiphene citrate versus varicocelectomy in treatment of subclinical varicocele: a prospective randomized study // *Int. J. Urol.* – 2001. – Vol. 8 (5). – P. 227–30.
890. Vallancien G., Emberton M., Harving N., van Moerselaar R.J.; Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 169 (6). – P. 2257–61.
891. Van Assche E.V. Cytogenetics of infertile men / Van Assche E.V., Bonduelle M., Tournaye H., Joris H., Verheyen G., Devroey P., van Steirteghem A., Liebaers I. // *Hum. Reprod.* – 1996. – Vol. 11 (Suppl 4). – P. 1–24.
892. Van Casteren N.J., Looijenga L.H., Dohle G.R. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline // *Int. J. Androl.* – 2009. – Vol. 32. – P. 279–87.
893. Van Opstal D. Determination of the parent of origin in nine cases of prenatally detected chromosome aberrations found after intracytoplasmic sperm injection / Van Opstal D., Los F.J., Ramlakhan S. et al. // *Hum. Reprod.* – 1997. – Vol. 12. – P. 682–686.
894. Van Peperstraten A. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia / Van Peperstraten A., Proctor M.L., Johnson N.P., Philipson G. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – Vol. 19. – P. 3.
895. Van Steirteghem A. Follow-up of children born after ICSI / Van Steirteghem A., Bonduelle M., Devroey P. et al. // *Hum. Reprod. Update.* – 2002. – Vol. 8. – P. 111–116.
896. Van Thiel D.M., Lester R., Sherins R.J. Hypogonadism in alcoholic liver disease: evidence for a double effect. *Gastroenterology*, 1974. – V. 67. – P. 1188–1199.
897. Van Waelegheem K. De Clercq N. Vermeulen L. Schoonjans F. Comhaire F. Deterioration of sperm quality in young healthy Belgian men // *Human Reproduction.* – 1996. – V. 11. – P. 325–329.
898. Venkataraman G., Craft I. Triple-Y syndrome following ICSI treatment in a couple with normal chromosomes // *Human Reproduction.* – 2002. – Vol. 17. – P. 2560–2563.
899. Venkatarami Reddy K. Effect of prolaktin on accessory sex organs of prepuberal male albino rats: An vitro study / K. Venkatarami Reddy, Rao J. Nageswara, G. Uma Devi [et al.] // *Indian J. Exp. Biol.* – 1992. – Vol. 30, N 3. – P. 238–240.
900. Verhulst A.P.M., Hoekstra J.W. Paternity after bilateral vasectomy // *BJU Int.* – 1999. – Vol. 83. – P. 280–2.
901. Vernaave V. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia / Vernaave V., Tournaye H., Osmanagaoglu K., Verheyen G., van Steirteghem A., Devroey P. // *Fertil Steril.* – 2003. – Vol. 79 (3). – P. 529–33.
902. Vezina D. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men. Effects on semen parameters and micronutrient levels and distribution / D. Vezina, F. Mauffette, K.D. Roberts, G. Bleau // *Biological Trace Element Research.* – 1996. – Vol. 53, N 1–3. – P. 65–83.
903. Vicari E. Possibile ottimizzazione terapeutica dell'effecto antibatterico attraverso il monitoraggio della produzione leucocitaria di RLO durante antibiotico-terapia in pazienti infertili con prostatite cronica batterica / E. Vicari, G. Sidoti, A. Monqioi // *Arch. Ital. Urologia, Andrologia.* – 1996. – Vol. 68, N 2. – P. 91–97.
904. Vierula M. High and unchanged sperm counts of Finnish men / M. Vierula, M. Niemi, A. Keiski, M. Saaranen [et al.] // *Inter. J. Andrology.* – 1996. – Vol. 19, N 1. – P. 11–17.
905. Vierula M., Niemi M., Keiski A. Saaranen M. Saarikoski S., Suominen J. High and unchanged sperm counts of Finnish men. *Int J Androl*, 1996. – V. 19. – P. 11–17.
906. Villalta J., Balleca J.L., Nicolas J.M. et al. Testicular function in asymptomatic chronic alcoholics: relation to ethanol intake // *Alcoh. Clin. Exp. Res.* – 1997. – V. 21. – P. 128–133.

907. Vincent M.C. Cytogenetic Investigations of Infertile Men With Low Sperm Counts: A-25-Year Experience / M.C. Vincent, M. Daudin, P. de Mas et al. // *Journal of Andrology*. – 2002. – Vol. 23. – P. 18–22.
908. Vine M.F. Smoking and male reproduction // *Int. J. Androl*. – 1996. – V. 19. – P. 323–337.
909. Vine M.F., Margolin B.H., Morrison H.I., Hulka B.S. Cigarette smoking and sperm density: a meta analysis // *Fertil. Steril*. – 1994. – V. 61. – P. 35–43.
910. Vines G. Some of our sperm are missing // *New Scient*. – 1995. – V. 147. – P. 23–25.
911. Visser L. Y-chromosome gr/gr deletions are a risk factor for low semen quality / Visser L., Westerveld G.H., Korver C.M., van Daalen S.K., et al. // *Hum Reprod*. – 2009. – Vol. 24 (10). – P. 2667–73.
912. Vogt P.H. AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and update based on sequence // *Hum Reprod Update*. – 2005. – Vol. 11(4). – P. 319–36.
913. Vogt P.H. Genetic aspects of human infertility // *Int. J. Androl*. – 1995. – V. 18 (Suppl 2). – P. 3–6.
914. Von der Maase H. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients / Von der Maase H., Rorth M., Walbom-Jorgensen S., Sorensen B.L. et al. // *Br. Med. J*. – 1986. – Vol. 293. – P. 1398–401.
915. Von Eckardstein S., Tsakmakidis G., Kamischke A., Rolf C., Nieschlag E. Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men // *J. Androl*. – 2001. – Vol. 22 (5). – P. 818–24.
916. Voutilainen R. Differentiation of the fetal gonad. [Review] [23 refs] / *Hormone Research*. – 1992. – V. 38 (Suppl 2). – P. 66–71.
917. Wagenlehner F.M. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status / Wagenlehner F.M., Diemer T., Naber K.G., Weidner W. // *Andrologia*. – 2008. – Vol. 40(2). – P. 100–4.
918. Waldinger M.D. The neurobiological approach to premature ejaculation // *J. Urol*. – 2002. – Vol. 168 (6). – P. 2359–67.
919. Wang C. Hormonal studies in men with Klinefelter's syndrome. / Wang C., Baker H.W., Burger H.G., De Kretser D.M., Hudson B. // *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1975. – Vol. 4 (4). – P. 399–411.
920. Wang P.J. An abundance of X-linked genes expressed in spermatogonia / Wang P.J., McCarrey J.R., Yang F., Page D.C. // *Nat. Genet*. – 2001. – Vol. 27(4). – P. 422–6.
921. Wang P.J. X-chromosomes, retrogenes and their role in male reproduction // *Trends Endocrinol Metab*. – 2004. – Vol. 15(2). – P. 79–83.
922. Wang R., Monga M., Hellstrom W.J.G. Ejaculatory dysfunction. In: Comhaire FH (ed). *Male Infertility: Clinical Investigation. Cause, Evaluation and Treatment* // London: Chapman Hall. – 1996. – P. 205–21.
923. Wang X. Alterations in mitochondria membrane potential and oxidative stress in infertile men: a prospective observational study / Wang X., Sharma R.K., Gupta A. et al. // *Fertil. Steril*. – 2003. – Vol. 80, Suppl. 2. – P. 844–850.
924. Waters B.L., Trainer T.D. Development of the human fetal testis // *Ped Path Lab Med*. – 1996. – V. 16. – P. 9–23.
925. Watson P.F. Recent developments and concepts in the cryopreservation of spermatozoa and the assessment of their post-thawing function. // *Reprod Fertil Dev*. – 1995. – Vol. 7 (4). – P. 871–91.
926. Weidner W. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. / Weidner W., Schiefer H.G., Krauss H., Jantos C. et al. // *Infection*. – 1991. – Vol. 19 (Suppl 3). – P. 119–25.

927. Weidner W. Initial therapy of acute unilateral epididymitis using ofloxacin. *Andrological findings* / Weidner W., Garbe C., Weissbach L., Harbrecht J., Kleinschmidt K., Schiefer H.G., Friedrich H.J. // *Urologe*. – 1990. – Vol. 29 (5). – P. 277–280.
928. Weidner W. Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis / Weidner W., Jantos C., Schiefer H.G., Haidl G., Friedrich H.J. // *Arch Androl*. – 1991. – Vol. 26 (3). – P. 173–83.
929. Weidner W. Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality / Weidner W., Krause W., Schiefer H.G., Brunner H., Friedrich H.J. // *Urol. Int*. – 1985. – Vol. 40(1). – P. 5–9.
930. Weidner W., Krause W. Orchitis. In: Knobil E, Neill JD (eds). *Encyclopedia of Reproduction*. Vol. 3. San Diego // Academic Press. – 1999. – P. 92–5.
931. Weidner W., Krause W., Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis // *Hum. Reprod. Update*. – 1999. – Vol. 5 (5). – P. 421–32.
932. Weidner W., Ludwig M., Miller J. Therapy in male accessory gland infection—what is fact, what is fiction? // *Andrologia*. – 1998. – Vol. 30(Suppl 1). – P. 87–90.
933. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen // WHO Press. – 5th ed. – 2010. – 271 p.
934. Wieacker P.F. Нарушения пренатального полового развития / Wieacker P.F. // *Клиническая андрология*: под ред. В.–Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива; пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – С. 387–398.
935. Wilkerson M.L. Fertility potential: a comparison of intraabdominal and intracanalicular testes by age groups in children. / Wilkerson M.L., Bartone F.F., Fox L., Hadziselimovic F. // *Horm Res*. – 2001. – Vol. 55 (1). – P. 18–20.
936. Willemse P.H. Altered Leydig cell function in patients with testicular cancer: evidence for bilateral testicular defect. Willemse P.H., Sleijfer D.T., Sluiter W.J., Schraaffordt Koops H., Doorenbos H. // *Acta Endocrinol (Copenh)*. – 1983. – Vol. 102 (4). – P. 616–24.
937. Witkin S.S., Zelikovsky G. Immunosuppression and sperm antibody formation in men with prostatitis // *J. Clin. Lab. Immunol*. – 1986. – Vol. 21 (1). – P. 7–10.
938. Wittmaack F.M., Shapiro S.S. Longitudinal study of semen quality in Wisconsin men over one decade // *Wisconsin. Med. J*. – 1992. – V. 91. – P. 477–479.
939. Wolf J.P. High levels of sperm-associated antibodies impair human spermolemma interaction after subzonal insemination / J.P. Wolf, M. De Almeida, B. Ducot, D. Rodrigues [et al.] // *Fertility Sterility*. – 1995. – Vol. 63, N 3. – P. 584–590.
940. Wolf H. Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected by biochemical markers in semen / Wolff H., Bezold G., Zebhauser M., Meurer M. // *J. Androl*. – 1991. – Vol. 12(5). – P. 331–4.
941. Wolf H. The biologic significance of white blood cells in semen // *Fertil. Steril*. – 1995. – V. 63(6). – P. 1143–57.
942. Woolley D.M., Richardson D.W. Ultrastructural injury to human spermatozoa after freezing and thawing // *J. Reprod. Fertil*. – 1978. – Vol. 53 (2). – P. 389–94.
943. World Health Organization. *Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction* // Cambridge: Univ Press, 1987.
944. World Health Organization. *Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction*. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1992.
945. World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction*. 5th edn. – Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
946. World Health Organization. *WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple*. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000.

947. Wu Z.M. Short-term medication of L-carnitine before intracytoplasmic sperm injection for infertile men with oligoasthenozoospermia / Wu Z.M., Lu X., Wang Y.W. et al. // *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2012. – Vol. 18, N 3. – P. 253–256.
948. Yachia D. Our experience with penile deformations: incidence, operative techniques, and results // *J. Androl.* – 1994. – Vol. 15 (Suppl). – P. 63–8.
949. Yamamoto M. Effect of varicocele on sperm parameters and pregnancy rates in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study / Yamamoto M., Hibi H., Hirata Y., Miyake K., Ishigaki T. // *J. Urol.* – 1996. – Vol. 155 (5). – P. 1636–8.
950. Yamamoto M. Antibiotic and ejaculation treatments improve resolution rate of leucocytospermia in infertile men with prostatitis / M. Yamamoto, H. Hibi, S. Katsuno, K. Miyake // *Naqoya J. Med. Science.* – 1995. – Vol. 58, N 1–2. – P. 41–45.
951. Yamamoto M. Serum estradiol levels in normal men and men with idiopathic infertility / M. Yamamoto, H. Hibi, S. Katsuno, K. Miyake // *Inter. J. Urology.* – 1995. – Vol. 2, N 1. – P. 44–46.
952. Yanq H.Y. Serological survey on mycoplasma infection among three populations in Yunnan Province / H.Y. Yanq, Z.D. Zhou, H.Y. Lu // *Chunq-Hua Liu Hsing Hsueh Tsa Chih.* – 1996. – Vol. 17, N 2. – P. 91–94.
953. Yavetz H. Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men / Yavetz H., Harash B., Paz G., Yogev L., Jaffa A.J., Lessing J.B., Homonnai Z.T. // *Andrologia.* – 1992. – Vol. 24 (5). – P. 293–297.
954. Younglai E.V., Collins J.A., Foster W.G. Canadian semen quality: an analysis of sperm density among eleven academic fertility centers // *Fertil Steril.* – 1998. – V. 70. – P. 76–80.
955. Zalata A. Evaluation of beta-endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases / Zalata A., Hafez T., van Hoecke M.J., Comhaire F. // *Hum Reprod.* – 1995. – Vol. 10 (12). – P. 3161–3165.
956. Zalel Y. A prospective pilot study of co-treatment with growth hormone and gonadotropins for improving spermatogenesis in normogonadotropic patients with severe oligoteratoasthenospermia / Y. Zalel, E. Draysen, R. Goldschmit, Z. Zadic [et al.] // *Gynecological Endocrinol.* – 1996. – Vol. 10, N 1. – P. 23–28.
957. Zavos P.M., Correa J.R., Karagounis C.S. et al. An electron microscopic study of the axolemmal ultrastructure in human spermatozoa from male smokers and nonsmokers // *Fertil Steril.* – 1998. – V. 69. – P. 430–434.
958. Zeng J. Effect of thymosin on the secretion of the sexual hormone in rats with experimental varicocele / J. Zeng, U. Zhang, Q.Y. Zhuang, S.W. Zhou // *J. Tokji Medical University.* – 1993. – Vol. 13, N 1. – P. 40–44.
959. Zhang F. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility / Zhang F., Lu C., Li Z., Xie P., Xia Y. et al. // *J Med Genet.* – 2007. – Vol. 44(7). – P. 437–444.
960. Zhanq H. Possible role of nitric oxide on fertile and asthenozoospermic infertile human sperm functions / H. Zhanq, R.L. Zhenq // *Free Radical Research.* – 1996. – Vol. 25, N 4. – P. 347–354.
961. Zhou S., Decker E.A. Ability of carnosine and other skeletal muscle components to quench unsaturated aldehydic lipid oxidation products // *J. Agric. Food Chem.* – 1999. – Vol. 47, N 1. – P. 51–55.
962. Zini A. Beneficial effect of microsurgical varicocele on human sperm DNA integrity / Zini A., Blumenfeld A., Libman J., Willis J. // *Hum Reprod.* – 2005. – Vol. 20 (4). – P. 1018–1021.
963. Zini A. Potential adverse effect of sperm DNA damage on embryo quality after ICSI / Zini A., Meriano J., Kader K., Jarvi K., Laskin C.A., Cadesky K. // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20(12). – P. 3476–3480.

964. Zini A. Antisperm antibodies are not associated with pregnancy rates after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis / Zini A., Fahmy N., Belzile E. et al. // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26, N 6. – P. 1288–1295.

965. Zini A., Sigman M. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons // J. Androl. – 2009. – Vol. 30 (3). – P. 219–229.

966. Zu K., Ip C. Synergy between selenium and vitamin E in apoptosis induction is associated with activation of distinctive initiator caspases in human prostate cancer cells // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63, N 20. – P. 6988–6995.

Наукове видання

ГОРПИНЧЕНКО Ігор Іванович
СТУСЬ Віктор Петрович
МАЛИШКІН Дмитро Ігоревич
ПОЛІОН Микита Юрійович

**ЧОЛОВІЧА НЕПЛІДНІСТЬ:
ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ,
КЛАСИФІКАЦІЯ, ДІАГНОСТИКА
ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ**

Монографія

Редактор *Р. О. Лазарева*
Технічний редактор *Ю. М. Мікіч*
Коректор *Т. О. Васильєва*

Підписано до друку 01.07.2016. Формат 60х90 1/16.
Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 21,5.
Тираж 300 прим. Зам. № О 5704.

Видано та віддруковано в ТОВ «Акцент ПП»
вул. Ларіонова, 145, м. Дніпро, 49052
тел. (056) 794-61-04(05)
*Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
серія ДК № 4766 від 04.09.2014.*